



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS  
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS

Núbia de Cássia Almeida Queiroz

**Desafios da implantação do estudo clínico de medicamento contendo extrato padronizado de *Arrabidaea chica* verlot. para tratamento de mucosite oral de indivíduos com câncer de cabeça e pescoço**

CAMPINAS

2019

Núbia de Cássia Almeida Queiroz

**Desafios da implantação do estudo clínico de medicamento contendo extrato padronizado de *Arrabidaea chica* verlot. para tratamento de mucosite oral de indivíduos com câncer de cabeça e pescoço**

Dissertação apresentada à Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas como parte dos requisitos exigidos para a obtenção do título de Mestra em Ciências, na área de Oncologia

ORIENTADOR: Mary Ann Foglio

ESTE TRABALHO CORRESPONDE À VERSÃO FINAL DA DISSERTAÇÃO DEFENDIDA PELA ALUNA NÚBIA DE CÁSSIA ALMEIDA QUEIROZ, E ORIENTADA PELA PROF<sup>a</sup>. DR( a) MARY ANN FOGLIO.

CAMPINAS

2019

Ficha catalográfica  
Universidade Estadual de Campinas  
Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas  
Maristella Soares dos Santos - CRB 8/8402

Q32d Queiroz, Núbia de Cássia Almeida, 1987-  
Desafios da implantação do estudo clínico de medicamento contendo extrato padronizado de *Arabidaea chica* Verlot. para tratamento de mucosite oral de indivíduos com câncer de cabeça e pescoço / Núbia de Cássia Almeida Queiroz. – Campinas, SP : [s.n.], 2019.

Orientador: Mary Ann Foglio.  
Dissertação (mestrado profissional) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.

1. Mucosite oral. 2. *Arabidaea chica*. 3. Estudo clínico. I. Foglio, Mary Ann, 1960-. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

Informações para Biblioteca Digital

**Título em outro idioma:** Challenges encountered in clinical trial of stancardized *Arabidaea chica* Verlot. extract for treatment of oral mucositis in individuals with head and neck cancer

**Palavras-chave em inglês:**

Oral mucositis

Clinical trial

Arabidaea chica

**Área de concentração:** Oncologia

**Titulação:** Mestra em Ciências

**Banca examinadora:**

Mary Ann Foglio [Orientador]

Catarina Rapôso Dias Carneiro

Maria Elvira Pizzigatti Corrêa

**Data de defesa:** 31-07-2019

**Programa de Pós-Graduação:** Assistência ao Paciente Oncológico

**Identificação e informações acadêmicas do(a) aluno(a)**

- ORCID do autor: <https://orcid.org/0000-0003-1510-6684>

- Currículo Lattes do autor: <http://lattes.cnpq.br/8587730587105771>

**COMISSÃO EXAMINADORA DA DEFESA DE  
MESTRADO/DOCTORADO**

**NOME DO ALUNO – NÚBIA DE CÁSSIA ALMEIDA QUEIROZ**

**ORIENTADOR: Mary Ann Foglio**

**MEMBROS:**

- 1. PROF. Dra. Mary Ann Foglio**
- 2. PROF. Dra. Maria Elvira Pizzigatti Corrêa**
- 3. PROF. Dra. Catarina Rapôso Dias Carneiro**

Programa de Pós-Graduação em Assistência ao Paciente Oncológico da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

A ata de defesa com as respectivas assinaturas dos membros encontra-se no SIGA/Sistema de Fluxo de Dissertação/Tese e na Secretaria do Programa da FCM.

**Data de Defesa: 31/07/2019**

**Dedico esta dissertação aos meus pais Juracy e Nilda,  
meus irmãos e ao meu amor Alexandre.**

## AGRADECIMENTOS

As agências de fomento: FAPESP processo: 2015/08338-6, 2018/20252-8; CNPq, FAEPEX pelo auxílio financeiro à pesquisa.

A UNICAMP: Faculdade de Ciências Médicas (FCM), Hospital das Clínicas (HC) Faculdade de Ciências Farmacêuticas (FCF) Instituto de Química(IQ), Centro Pluridisciplinar de Pesquisas Químicas Biológicas e Agrícolas (CPQBA) por disponibilizar toda a base para desenvolvimento deste trabalho.

Ao Programa De Pós-Graduação Em Assistência Ao Paciente Oncológico, por possibilitar a realização do meu mestrado.

A Farmácia FÁRMACO, por apoiar nossa equipe no desenvolvimento deste trabalho tão importante. Muito obrigada por disponibilizar a estrutura para manipulação do gel.

À minha querida Mari ( Mary Ann Foglio), que é bem mais que uma orientadora, é a mãe que a ciência tão generosamente me deu de presente. Obrigada pelo apoio, ensinamentos e puxões de orelha (quando foi necessário). Agradeço também, por todas as vezes que parou para ouvir meus desabafos, pelo carinho e colo de mãe sempre me amparando. Você foi minha inspiração e fortaleza, seu carinho, força e determinação me levaram a lutar e jamais desistir diante de um obstáculo, por mais difícil que ele fosse ou por mais medo que eu tivesse. Um dia quero ser exemplo de força para alguém assim como você foi o meu.

Aos prezados membros da banca examinadora por aceitarem o meu convite, pelo interesse, disposição e contribuição com o meu trabalho.

Ao Prof. Dr. João Ernesto de Carvalho pela amizade, apoio e ensinamentos.

Aos queridos amigos: Vanessa, Fabi, Rogério G, Naty, Lúcia, Adriana, Ellen, Rogério M, , Paty Zago, Paula Paiva, Elaine, Fabrício, Aline, Gisele. Obrigada a todos pela amizade, sugestões e por tornar meus momentos mais leves e felizes. Desejo muito sucesso a todos vocês.

Aos Funcionários, professores e alunos da FCF, por toda ajuda, companheirismo e amizade.

Aos funcionários do ambulatório de oncologia clínica do HC UNICAMP, Agradeço especialmente a Rosângela e ao André por toda ajuda e eficiência.

A querida Ilzinha, que me adotou como filha do coração, minha eterna gratidão pelo carinho que me deu todos esses anos, você também é um dos meus exemplos de força e coragem para ir atrás de um sonho.

A Michelle que tanto se empenhou para que este tão sonhado estudo fosse aprovado, obrigada pela determinação e por permitir que eu também fizesse parte desse sonho.

A todos os profissionais que colaboram com este estudo: Dra Carmen Sílvia Passos Lima, Dr Eduardo Baldo, Dra Ana Cristina (Kika), Dra Ana Dalrio, obrigada pela contribuição.

As amigas Rosanna, Marianinha, Tuany, pela amizade, carinho, ajuda e companheirismo e pelos momentos de cafés acompanhados por muita gargalhada. Paty ( minha filha adotiva dessa jornada), que além dos cafés foi companheira de vinhos, desabafos e choros também, obrigada pelo companheirismo quando a insegurança batia e pelas conversas durante a madrugada lembrando nossa jornada na vida acadêmica.

A querida Leila, amiga para uma vida toda, obrigada pelo companheirismo e afeto.

As amigas Sica, Karin, Ana P, Ana Ruiz, por toda ajuda especialmente pela amizade.

A todos os pacientes do ambulatório de oncologia, que no momento de fragilidade aceitaram participar da pesquisa contribuindo para o desenvolvimento do estudo clínico. Obrigada pela confiança.

A Professora Taís, que com muito carinho chamo de Tatá, obrigada por toda contribuição neste estudo, por sempre esclarecer minhas dúvidas e pelas palavras de carinho sempre que percebo minhas aflições.

Ao meu amor Alexandre, que me acompanha desde o começo dessa jornada, obrigada por ter tanta paciência, pelo amor, companheirismo, apoio e por sempre acreditar e incentivar os meus sonhos.

Aos meus pais, que me ensinaram a buscar os meus desejos e ser feliz com cada conquista. Por me ensinarem a caminhar e assim poder seguir meus próprios passos, pela educação que me deram e por sempre estarem ao meu lado. Vocês são minhas referências de fortaleza e determinação.

Aos meus irmãos e sobrinhos, que tanto contribuíram para que esse sonho se tornasse realidade.

Ao querido Gabriel (*in memoriam*), guerreiro que acreditava na ciência, nos cientistas e no desenvolvimento deste trabalho. Obrigada por nossas conversas, risadas e palavras de incentivo.

À Deus por ter me ajudado a superar as dificuldades me dando forças para concluir mais uma etapa.

*“Conheça todas as  
teorias, domine todas  
as técnicas, mas ao  
tocar uma alma  
humana, seja apenas  
outra alma humana.”*

*Carl Jung*

## RESUMO

Estudos clínicos tem a finalidade de garantir a eficácia e segurança de um novo produto, que contribuam com a qualidade de vida. As neoplasias estão entre as doenças que oferecem riscos a vida. Câncer é definido como um grande grupo de doenças que tem o crescimento desordenado de células, invadindo tecidos e órgãos. O câncer de cabeça e pescoço (CCP) engloba tumores localizados na cavidade oral, faringe e laringe. O tratamento mais indicado é a quimioterapia (QT) com um derivado de platina, concomitante à radioterapia (RT). Entre as reações adversas estão a disfagia, odinofagia, sangramento, candidíase, xerostomia, disgeusia, periodontopatias, emagrecimento, rouquidão, alterações de pele e mucosite oral (OM.O), que é caracterizada por lesões ulcerativas dolorosas na cavidade Oral. Para prevenção e tratamento é utilizado o laser de baixa intensidade. Porém, a falta de profissionais capacitados dificulta a utilização em hospitais do Sistema Único de Saúde, necessitando de novas alternativas. Estudos em ratos indicaram uma importante atividade cicatrizante do extrato de *A.chica* em modelo de mucosite do trato gastrointestinal. O objetivo deste estudo foi identificar os desafios da implantação e gestão do estudo clinico fase II, com gel contendo 2,5% do extrato padronizado de *A. chica* para tratamento da M.O, de pacientes com CCP, em tratamento com QT e RT comparando com laser de baixa intensidade. Entre os vários desafios destacamos a falta de financiamento, interação tênue entre academia e empresas, consentimento e permanência dos voluntários, harmonia da equipe multidisciplinar além da agilidade na autorização dos estudos.

**Palavras-chave:** Mucosite oral, *Arrabidaea chica*, estudo clinico.

## ABSTRACT

Clinical trials are intended to ensure the efficacy and safety of a new product that contributes to the quality of life. Neoplasms are among the life-threatening diseases. Cancer is defined as an array of diseases that have uncontrolled cell growth, invading tissues and organs. Head and neck cancer (HNC) includes tumors located in the oral cavity, pharynx and larynx. The most appropriate treatment is chemotherapy (QT) with a platinum derivative, concomitant with radiotherapy (RT). Adverse reactions include dysphagia, odynophagia, bleeding, candidiasis, xerostomia, dysgeusia, periodontopathies, weight loss, hoarseness, skin changes, and oral mucositis (O.M), which is characterized by painful ulcerative lesions in the oral cavity. For prevention and treatment low intensity laser is used. However new alternatives are needed to overcome the lack of trained professionals in hospitals of the Unified Health System. Studies in rats demonstrated an important healing activity of *A.chica* extract in a gastrointestinal mucositis model. The aim of this study was to identify the challenges of implantation and management of phase II clinical trial, with gel containing 2.5% *A. chica* standardized extract for OM treatment, of patients with HNC, treated with QT and RT compared with low intensity laser. Among the many challenges we highlight the lack of funding, tenuous interaction between academy and companies, consent and permanence of volunteers, harmony of the multidisciplinary team and agility in the authorization of studies.

**Keywords:** Oral mucositis, *Arrabidaea chica*, clinical trial.

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1</b> Conformação cis da molécula de cisplatina.....	28
<b>Figura 2</b> Molécula de carboplatina.....	29
<b>Figura 3:</b> Mucosite Oral devido a toxicidade de agente antineoplásico.....	32
<b>Figura 4:</b> : Folhas de <i>Arrabidaea chica</i> obtidas do Campo experimental.....	51
<b>Figura 5:</b> Extração <i>A. chica</i> em escala semi industrial.....	56
<b>Figura 6:</b> Secagem extrato <i>A.chica</i> por <i>spray dryer</i> em escala industrial.....	57
<b>Figura 7:</b> Manipulação do gel <i>A. chica</i> 2,5%.....	58
<b>Figura 8:</b> Protocolo de recrutamento dos Voluntários.....	62
<b>Figura 9:</b> Escala Analógica Visual.....	63
<b>Figura 10:</b> Fluxograma dos números de pacientes acompanhados no ambulatório de oncologia de agosto de 2017 até maio de 2019.....	65

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1:</b> Escala para avaliação de graus de mucosite oral definidos pela OMS, RTOG e NCI-CTC.....	34
<b>Tabela 2:</b> Busca relacionada a trabalhos de revisão de literatura abordando sobre o tratamento ou prevenção de mucosite oral no período de 2009-2019.....	38
<b>Tabela 3:</b> Composição da formulação do gel de Natrsol® .....	58
<b>Tabela 4:</b> Pacientes com M.O tratados com gel de <i>A. chica</i> 2,5%.....	66
<b>Tabela 5:</b> Pacientes com M.O tratados com Laser de baixa potência.....	66

## LISTA DE GRÁFICOS

- Gráfico 1:** Porcentagem de pacientes que se queixaram ou não de M.O..... 67
- Gráfico 2:** Porcentagem de pacientes que aceitaram ou não participar da pesquisa clínica Fase II.....67
- Gráfico 3:** comparação de pacientes tratados com gel de *A. chica* 2,5% e Laser de baixa intensidade.....68

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

**AJCC=** *American Joint Committee on Cancer*

**ATP=** Adenosina Trifosfato

**CCP=** Cabeça e Pescoço

**CEC=** Carcinoma de Células Escamosas

**DNA=** Ácido Desoxirribonucleico

**EBV=** vírus Epstein-Barr

**EROs=** Espécies Reativas de Oxigênio

**HPV=** Papilomavírus

**HPV=** Papilomavírus

**M.O=** Mucosite Oral

**RT=** radioterapia

**UICC=** *Union for International Cancer Control*

## Sumário

1. INTRODUÇÃO.....	18
1.1. Estudo Clínico .....	18
1.2. Fases do estudo.....	18
1.3. Como Desenhar o estudo Clínico .....	20
1.4. Câncer .....	23
1.4.1. Câncer de Cabeça e Pescoço .....	24
1.4.2. Tratamento do Câncer de Cabeça e Pescoço .....	26
1.4.2.1. Cisplatina e Carboplatina.....	27
1.4.2.2. Radioterapia.....	30
1.5. Mucosite oral.....	31
1.5.1. Tratamento da Mucosite Oral .....	35
1.6. <i>Arrabidaea chica</i> (Humb. & Bonpl.) Verlot .....	51
2. OBJETIVO GERAL .....	55
2.1. Objetivos Específicos .....	55
3. METODOLOGIA.....	56
3.1. Obtenção do Extrato Padronizado .....	56
3.2. Gel de <i>A. chica</i> Hidroxietilcelulose Natrosol® .....	57
3.3. Estratégias do Estudo Clínico .....	58
3.3.1. Local de Estudo .....	58
3.3.2. Aspectos Éticos .....	59
3.3.3. Desenho do estudo.....	59
3.3.4. Critérios de Inclusão, exclusão e descontinuação .....	59
3.3.4.1. Critérios de Inclusão .....	59
3.3.4.2. Critérios de Exclusão .....	59
3.3.4.3. Descontinuação .....	60
3.3.5. Recrutamento dos voluntários .....	60
3.3.6. Desfecho do Estudo.....	63
4. RESULTADOS .....	64
4.1. Controle de Qualidade do Produto .....	64

4.2. Recrutamento dos Voluntários .....	64
5.DISSCUSSÃO .....	69
6.CONCLUSÃO.....	76
7.REFERÊNCIAS.....	77
8.ANEXOS .....	90

## 1. INTRODUÇÃO

### 1.1. Estudo Clínico

Pesquisa clínica ou estudo clínico é qualquer experimento em indivíduos com a intenção de descobrir ou identificar os efeitos clínicos, farmacológicos e/ou farmacodinâmicos de um produto, e/ou identificar reações adversas, e/ou estudar a absorção, distribuição, metabolismo e excreção, com o objetivo de assegurar sua eficácia e segurança (1,2).

Porém, antes de estudar um medicamento clinicamente, ele já deverá ter sido aprovado em testes pré-clínicos, onde os aspectos de segurança são avaliados (3). Esses testes são:

*in vitro*: modelo celular mais robusto e com maior relação custo benefício e menor implicação ética.

*In vivo*: modelo em animais de experimentação referente à estudos de segurança que incluem toxicidade de dose única (Aguda), toxicidade de doses repetidas, toxicidade reprodutiva, genotoxicidade, tolerância local e carcinogenicidade além de estudos de interesse na avaliação da segurança farmacológica e toxicocinética (4).

Os estudos clínicos são realizados em quatro fases.

### 1.2. Fases do estudo

A fase clínica é a fase de avaliações em seres humanos, composta por quatro fases sucessivas e somente depois de concluídas todas as fases, o medicamento poderá ser liberado para comercialização e disponibilizado para uso da população. As sucessivas fases dentro da fase clínica são:

#### Fase I

O objetivo da fase I é estudar, em curto prazo, a segurança, tolerabilidade e dosagem da droga e determinar como a droga é absorvida, distribuída, metabolizada, excretada e a duração de sua ação. A fase I é necessária para comparar resultados de farmacodinâmica em estudos com animais. Tolerância e eventos adversos em humanos podem ser previstos somente até certo ponto (1,2).

Nesta fase a medicação é testada em pequenos grupos (10 – 30 pessoas), geralmente, de voluntários sadios com duração de 6 meses a 1 ano. Estima-se que destes estudos 60 a 70% passam para a fase II. Podemos ter exceções se estivermos avaliando medicamentos para câncer ou portadores de HIV-aids que são vistos como casos particulares (1,2).

Se tudo ocorrer de acordo com o esperado, ou seja, se o produto se mostrar seguro, podemos passar para a Fase II (1,2).

## **Fase II**

São os primeiros estudos em pacientes. Têm como objetivo saber se o produto pode ser usado como tratamento eficiente para uma doença específica.

Estes estudos testam eficácia, variações de doses e o balanço terapêutico (risco/benefício) em populações pequenas de pacientes selecionados. Avaliações farmacocinéticas são repetidas porque é sabido que as drogas reagem de maneiras diferentes em organismos sadios e doentes. O número de voluntários que participam desta fase é maior (70 - 100) com duração média de dois anos estimando que 40% dos estudos passam para a fase III (1,2)..

Esta fase é crítica na decisão se o desenvolvimento da droga deve ou não continuar, somente se os resultados forem seguros é que o medicamento será estudado sob forma de um estudo clínico fase III (2).

## **Fase III**

Nesta fase, o novo tratamento é comparado com o tratamento padrão existente. O número de voluntários aumenta para 100 a 1.000. Geralmente, os estudos desta fase são randomizados, isto é, os pacientes são divididos em dois grupos: o grupo controle (recebe o tratamento padrão) e o outro (recebe a nova medicação) (1,2).

A divisão entre os grupos é feita sob-randomização. Assim, os pacientes que entram em estudos fase III têm chances iguais de cair em um ou outro grupo de estudo. Esta fase dura em média de um a quatro anos.

Algumas vezes, os estudos fase III são realizados para verificar se a combinação de dois medicamentos é melhor do que a utilização de um medicamento somente. Por exemplo, se a combinação do antibiótico X (novo) com o antibiótico Y (tratamento atual) é melhor do que o antibiótico Y somente para tratar uma determinada infecção (1,2).

#### **Fase IV**

Estes estudos são realizados para se confirmar que os resultados obtidos na fase anterior (fase III) são aplicáveis em uma grande parte da população doente, o número de voluntários participantes pode ultrapassar 10.000. Nesta fase, o medicamento já foi aprovado para ser comercializado. A vantagem dos estudos fase IV é que eles permitem acompanhar os efeitos dos medicamentos a longo prazo (1,2).

### **1.3.Como Desenhar o estudo Clínico**

Para o desenho de um estudo clinico deve-se considerar algumas questões a serem cumpridas.

- Formular a pergunta a ser respondida pelo estudo (Deve ser especificado):
  - O objetivo do estudo;
  - Tipo de intervenção;
  - Características dos indivíduos (raça, sexo, idade);
  - Tempo e método de seguimento;
  - Tamanho da amostra (estatística).
- Questões éticas:
  - Quais procedimentos para obtenção do consentimento informado;

- Explique riscos e benefícios da intervenção;
- Protocolo deverá ser submetido ao comitê de ética e pesquisa para aprovação;
- Definir critérios para excluir participantes do estudo e para interromper o estudo.
- Defina os critérios de elegibilidade:
  - Características demográficas (sexo, idade, etc);
  - Exames clínicos e bioquímicos.
- Descreva as intervenções que serão aplicadas em cada braço da pesquisa;
  - Produto químico, procedência;
  - Via de administração, dose, tempo;
  - Procedimentos para avaliar a aderência ao protocolo - intervenção sob supervisão, dosagens laboratoriais da droga.
- Descreva os métodos para recrutamento e alocação dos participantes:
  - Seleção dos participantes;
  - Alocação dos participantes à intervenção: aleatorização simples, randomizado...;
  - Mascaramento: duplo-cego, triplo-cego.
- Descreva os métodos para avaliar o efeito da intervenção:
  - Métodos laboratoriais (parâmetros a serem avaliados e interpretação);

- Exame clínico;
- Efeitos adversos da intervenção e como serão avaliados (exames laboratoriais e clínicos, periodicidade e interpretação).
- Descreva a metodologia para seguimento dos participantes:
  - Estratégias que serão utilizadas para minimizar as perdas de seguimento durante o estudo;
  - Guarda de códigos, critérios para quebra de códigos.
- Calcule o tamanho da amostra:
  - Especifique o tamanho mínimo da diferença que se espera detectar entre os grupos de intervenção;
  - Defina o método estatístico do estudo para detectar a diferença entre os grupos e o nível de significância estatística (alpha);
  - Certifique-se da factibilidade do estudo em termos logísticos e de tempo de recrutamento dos participantes;
  - Estime o tempo de *follow-up* versus “ponto final” do estudo.
- Descreva as etapas para análise de dados:
  - Indique os parâmetros (proporções, médias), métodos estatísticos e subgrupos para avaliação das características básicas dos grupos de estudo e do efeito da intervenção;
  - Esclareça o tipo de análise que será adotada - “intenção de tratamento”, pessoas/tempo;
  - Análise de sobrevida, análise intermediária.

Investir nestes estudos é primordial para encontrar novos produtos para o alívio da dor e de outros sintomas que causam sofrimento, buscando a melhora da qualidade de vida do paciente, podendo influenciar positivamente o curso da doença. As neoplasias estão entre as doenças que oferecem risco de vida e vários efeitos colaterais decorrentes do tratamento.

#### **1.4.Câncer**

Câncer é um termo usado para definir um grande grupo de doenças que podem afetar qualquer parte do corpo,(5) que têm em comum o crescimento desordenado de células, que invadem tecidos e órgãos. Dividindo-se rapidamente, estas células tendem a ser muito agressivas e incontroláveis, determinando a formação de tumores malignos, que podem espalhar-se para outras regiões do corpo (6).

As alterações bioquímicas que geram a neoplasia podem ocorrer em genes denominados supressores tumorais e protooncogenes. Em células normais, os primeiros são ativos e os segundos são inativos. Quando inativos, os genes supressores tumorais são incapazes de produzir proteínas responsáveis pela parada do ciclo celular de células transformadas. Quando ativados, os protooncogenes se tornam oncogenes e induzem a multiplicação desenfreada dessas células formando os tumores. Os fatores de risco envolvidos com os danos nesses genes podem ser encontrados no meio ambiente, em 80% dos casos, ou podem ser hereditários. Entre os fatores ambientais, estão álcool e tabaco, vírus, inflamação, fatores físicos e químicos do meio ambiente, dieta, obesidade, sedentarismo, entre outros (7).

A estimativa para o biênio 2018-2019 para o Brasil é a ocorrência de 600 mil casos novos de câncer, para cada ano. Excetuando-se o câncer de pele não melanoma (cerca de 170 mil casos novos), ocorrerão 420 mil casos novos de câncer. O cálculo global corrigido para o sub-registro aponta a ocorrência de 640 mil casos novos. Essas estimativas referre-se aos países que possuem os cânceres de próstata, pulmão, mama feminina e cólon e reto

entre os mais incidentes, entretanto ainda apresentam elevadas taxas para os cânceres do colo do útero, estômago e esôfago (6).

Os cânceres de próstata (68 mil) em homens e mama (60 mil) em mulheres serão os mais frequentes. Com exceção do câncer de pele não melanoma, os tipos de câncer mais incidentes em homens serão próstata (31,7%), pulmão (8,7%), intestino (8,1%), estômago (6,3%) e cavidade oral (5,2%). Nas mulheres, os cânceres de mama (29,5%), intestino (9,4%), colo do útero (8,1%), pulmão (6,2%) e tireoide (4,0%) figurarão entre os principais (6).

#### **1.4.1. Câncer de Cabeça e Pescoço**

Os cânceres de cabeça e pescoço correspondem às neoplasias malignas primárias que acometem o trato aerodigestivo superior. A região da cabeça e do pescoço é uma área dividida em diversas unidades anatomofuncionais, onde cada uma desempenha uma função fisiológica diferente, assim como o padrão de disseminação do tumor é diferente para cada uma (8).

O câncer de cabeça e pescoço (CCP) engloba tumores identificados na cavidade oral, faringe, fossa nasal, seios paranasais, laringe, glândulas salivar e tireoide (9). O tipo histológico mais frequente destes tumores é carcinoma de células escamosas (CEC), presente em 90% dos cânceres de cabeça e pescoço (10). Cerca de 650.000 novos casos de pessoas com esses tipos de tumores são identificadas a cada ano em todo o mundo, correspondendo ao quinto tipo mais comum apresentando grande mortalidade e morbidade (11) e, 75% deles apresentam a doença em estágios avançados (III ou IV). Resultando em mais de 300.000 mortes por ano(12).

Os tumores malignos orais geralmente são associados a um mau prognóstico com uma taxa de sobrevida de 5 anos em até 50% dos casos, sobretudo relacionado ao diagnóstico tardio (13). Estimam-se para o Brasil 11.200 casos novos de câncer da cavidade oral em homens e 3.500 em mulheres para cada ano do biênio 2018-2019. Esses números correspondem a um risco estimado de 10,86 casos novos a cada 100 mil homens, ocupando a

quinta posição; e de 3,28 para cada 100 mil mulheres, sendo o 12º mais frequente entre todos os cânceres (6).

Foram estimados 300.373 casos novos de cânceres de lábio e cavidade oral (C00-C08) em âmbito mundial. Essa suposição excluiu os cânceres de amígdala e de orofaringe (C09-C10) ocupando a 15ª posição entre todos os cânceres, sendo que, destes, mais da metade estão entre os homens (198.975 casos novos). Se tratando de mortalidade, essa localização foi responsável por 145.353 óbitos no mundo, em 2012. Esse número corresponde a um risco estimado de 2,1 óbitos para cada 100 mil habitantes, representando um problema de saúde pública global (14,15). Em 2015, ocorreram no Brasil 4.672 óbitos por câncer de cavidade oral em homens e 1.226 em mulheres (6).

A etiologia do câncer bucal é multifatorial (16,6), porém, os dois maiores fatores de risco para este câncer são consumo de tabaco e álcool (17). O cigarro possui hidrocarbonetos aromáticos policíclicos, nitrosaminas, aldeídos e aminas aromáticas, que formam adutos com o ácido desoxirribonucleico (DNA) induzindo mutações. O álcool é metabolizado à acetaldeído, que forma adutos com proteínas, estes são responsáveis pela produção de anticorpos, inativação de enzimas e prejuízo no sistema de reparo do DNA. O álcool também pode agir como solvente, facilitando a entrada de outros carcinógenos nas células, bem como provocar peroxidação lipídica, resultando na produção de radicais livres (18,19).

Sabe-se que o risco desses tumores é aumentado pelo número de cigarros fumados e a duração do tabagismo (20). Um estudo de corte que acompanhou o hábito tabágico de médicos britânicos durante 50 anos mostrou que a mortalidade por câncer de cabeça e pescoço é sete vezes maior em fumantes do que não fumantes, e três vezes maior em ex-fumantes do que não fumantes (21). Quando o álcool e o tabaco são utilizados juntos o risco de desenvolvimento do tumor é multiplicado (19). Entretanto, também foi observado que entre inúmeros tabagistas e etilistas agressivos, apenas uma parcela desenvolve câncer de cabeça e pescoço. Isso pode ser explicado pela presença de polimorfismos nos genes responsáveis pela produção de enzimas de fase I (como a CYP1A1 e CYP2E1) e fase II (como glutathione-S-transferase

e n-acetil transferase) que atuam na ativação e detoxificação dos carcinógenos e prócarcinógenos, conferindo susceptibilidade diferencial ao câncer (22).

O surgimento de câncer pode ter relação com exposições ocupacionais que, diferentemente da dieta, álcool e tabaco, são involuntárias e afetam trabalhadores muitas vezes inconscientes a elas. Há evidências de que o pó de farinha de trigo ajustados para tabagismo, etilismo e exposição ao amianto está associado ao risco de câncer de cabeça e pescoço (23). Ainda, os fumos de soldagem, com os quais metalúrgicos frequentemente mantém contato, estão associados a risco aumentado de cânceres de faringe e de laringe (24). Sugere-se também associações entre câncer de cabeça e pescoço e exposições ao formaldeído (25), carvão (26,27), pó de cimento (28) e sílica (29).

As infecções pelo vírus Epstein-Barr (EBV) e o papilomavírus (HPV), também estão associados ao desenvolvimento de câncer de cabeça e pescoço. Sabe-se que 20 a 25% de todos os casos de câncer de cabeça e pescoço estão relacionados à oncogenes do HPV (6,30,31), particularmente o HPV tipo 16 (31,32), sendo a orofaringe a localização mais acometida (33), e maior incidência em jovens com vários parceiros sexuais e praticantes de sexo oral (34). Em relação ao EBV, quase todos os casos de câncer de nasofaringe estão associadas a este vírus, do qual o genoma é identificado em mais que 90% dos casos endêmicos (35).

#### **1.4.2. Tratamento do Câncer de Cabeça e Pescoço**

O tratamento para esse tipo de câncer é baseado em parâmetros clínicos, radiológicos e histopatológicos, que é determinado pelo local do tumor primário e no sistema de estadiamento TNM de Classificação dos Tumores Malignos, proposto pela *Union for Internacional Cancer Control* (UICC) e pela *American Joint Committee on Cancer* (AJCC), com a finalidade de unificar a “linguagem” entre os oncologistas, facilitando a troca de informações entre os centros oncológicos, facilitando também no planejamento do tratamento, e estimativa do prognóstico (6,36,37).

O Sistema TNM de Classificação dos Tumores Malignos avalia a extensão anatômica da doença, levando em consideração as características do tumor primário, onde:

**T** – diz respeito a extensão do tumor primário

**N** - a ausência ou presença e a extensão de metástase em linfonodos regionais

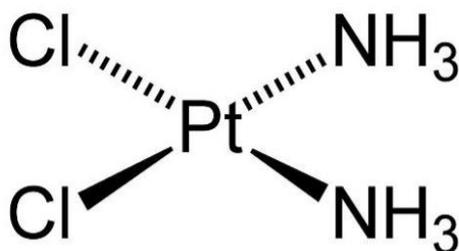
**M** - a ausência ou presença de metástase à distância

Pacientes com a doença em estágios bem avançados possuem contraindicação cirúrgica, já que se realizasse a ressecção prejudicariam as funções vitais dependendo da localização e tamanho do tumor, desta forma, o tratamento mais indicado é a quimioterapia com um derivado de platina, concomitante à radioterapia convencional, de acordo com: “*Meta Analysis of Chemotherapy of Head and Neck Cancer (MACH-NC) Colaborative Group*” (38)

De acordo com os resultados da MACH-NC foi observado que a quimiorradiação oferece um ganho de 8% na sobrevida desses pacientes em 5 anos, com 19% de redução no risco de morte quando comparado com a radioterapia exclusiva (38). O regime mais utilizado, e validado em estudos de fase 3, consiste em altas doses de cisplatina (100 mg/m<sup>2</sup> a cada 21 dias) concomitante à radioterapia (39,40). Entretanto, a quimiorradiação é insegura pelo alto risco de grave toxicidade (41).

#### **1.4.2.1. Cisplatina e Carboplatina**

A Cisplatina é um complexo de coordenação plana hidrossolúvel contendo um átomo de platina central ligado a dois átomos de cloro e dois grupos amônia em conformação *cis* (42) (figura 1). As avaliações iniciais mostraram que, em uma mesma série, o isômero *cis* era ativo, enquanto o correspondente isômero *trans* era inativo (43,44).



**Figura 1:** Conformação *cis* da molécula de cisplatina.

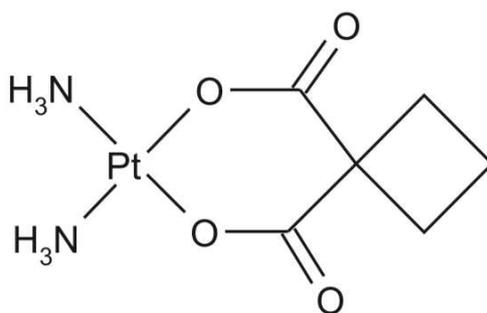
A citotoxicidade apresentada pela cisplatina é atribuída principalmente à sua capacidade de se ligar a molécula de DNA, causando-lhe danos, levando a célula a apoptose. Os principais mecanismos que contribuem para a resistência à cisplatina são a redução na sua absorção celular, aumento do seu efluxo através da membrana celular, aumento na capacidade de reparação dos adutos platina-DNA e a tolerância aumentada do DNA (45). Por se ligar com o DNA genômico, a cisplatina se liga-se também ao DNA mitocondrial, reduzindo a produção de adenosina trifosfato (ATP), a atividade das ATPases, alterando o conteúdo de cálcio intracelular, reduzindo a taxa de respiração celular, que resulta na produção de espécies reativas de oxigênio (EROs) e peroxidação lipídica das células (46,47).

Após administração endovenosa, 90% da cisplatina forma ligações covalentes com as proteínas plasmáticas, como a albumina, transferrina e gamaglobulina (48), assim, é distribuída para os tecidos, principalmente rins, fígado e próstata (49,50). A cisplatina possui um volume de distribuição de 11 a 12 L/m<sup>2</sup> (51).

A cisplatina é excretada principalmente pelos rins (52,53). Em um estudo com administração de cisplatina radioativa, a eliminação pela urina foi incompleta, com 25 a 45% da radioatividade excretada durante os primeiros 5 dias. Ainda, o nível de decaimento radioativo ocorreu de maneira bifásica: meias vidas de 25 a 49 minutos e 58 a 73 horas foram descritas para a fase inicial e terminal, respectivamente (48). Não foram encontradas diferenças clinicamente importantes na farmacocinética em relação à idade, sexo e etnia (54)

Estudos demonstraram que a cisplatina é um agente de elevado potencial antineoplásico com farmacocinética favorável. No entanto, foi observado que, devido à falta de especificidade para as células tumorais, ela geralmente exibe toxicidade nas células normais, especialmente nos tecidos de rápida proliferação. As principais reações adversas frequentemente associadas à cisplatina são a nefrotoxicidade, a neurotoxicidade, a ototoxicidade, a hepatotoxicidade e a toxicidade gastrointestinal (55).

Análogo da Cisplatina, a Carboplatina apresenta em sua molécula o grupo dicarboxilato, que é mais estável e tem um mecanismo de ação semelhante, diferindo apenas em termos de estrutura ( figura 2) e toxicidade. A sua ligação com as proteínas plasmáticas é menos irreversível que a da cisplatina e sua excreção também é mais rápida. É uma alternativa útil para a Cisplatina, uma vez que apresenta menor toxicidade gastrointestinal e renal, porém com mielossupressão e trombocitopenia (56).



**Figura 2:** Molécula de Carboplatina.

O principal alvo da carboplatina é o DNA, ao qual se liga eficientemente, inibindo assim a replicação e a transcrição induzindo a morte celular (57). A natureza desses adutos de DNA afeta uma série de vias de transdução e desencadeia apoptose ou necrose em células tumorais. Os adutos formados por este composto podem ser monoaddutos ou intra e intercadeias (58).

#### **1.4.2.2. Radioterapia**

O tratamento radioterápico está entre as modalidades terapêuticas mais utilizadas para o câncer de cabeça e pescoço. Pode ser utilizado como tratamento alternativo à cirurgia e quimioterapia, ou utilizado concomitantemente. O objetivo é controlar a reprodução potencial das células tumorais, com a redução de danos às estruturas adjacentes, porém, é difícil impedir que algum dano ocorra em células normais adjacentes ao tumor, uma vez que o tratamento não identifica apenas as células tumorais (59).

A radioterapia ( RT) consiste em uma modalidade terapêutica que utiliza a energia ionizante eletromagnética ou corpuscular para tratamento local ou loco-regional do câncer, induzindo quebras nas moléculas de DNA de forma direta ou por meio espécies reativas de oxigênio (60). Atua em células com elevada atividade mitótica, de forma que a mucosa oral é intensamente afetada (59,60,61).

A RT pode ser usada como tratamento primário, antecedendo a cirurgia, com o objetivo de reduzir o tumor e facilitar o procedimento, neste caso, a RT é chamada de neoadjuvante. Também pode ser usada na fase pós-operatória, com a finalidade de esterilizar os possíveis focos do tumor, neste caso, é chamada de RT adjuvante. A RT também pode ser usada como a principal modalidade de tratamento, visando à cura, neste caso, pode ser denominada de RT “radical”, “curativa” ou “exclusiva”. Suas indicações e técnicas dependem da localização anatômica do tumor, do estadiamento e da necessidade para incluir locais de drenagem linfática (62).

A dose da radiação é medida em unidade gray (Gy) ou em centigray (cGy), e a dose diária varia de 180 a 200 cGy/dia, com tempo médio de tratamento de 4 a 5 semanas, uma vez ao dia, cinco dias da semana (62). Define-se a fração do tratamento como o número de vezes em que a dose total de radioterapia é dividida em doses diárias, sendo assim, se a dose total de 5.000 cGy for dividida em doses diárias de 200 cGy, será aplicada em 25 frações (62).

Apesar dos avanços na terapêutica e de todos os cuidados adotados durante o planejamento do tratamento radioterápico, os efeitos colaterais

agudos e tardios são inevitáveis. Alguns dos principais efeitos agudos são: disfagia, odinofagia, mucosite, sangramento, presença de infecções oportunistas como candidíase, xerostomia, disgeusia, periodontopatias, emagrecimento, rouquidão, alterações de pele (59,61,63).

Já os efeitos tardios são aqueles que surgem três meses ou mais após o tratamento, geralmente são irreversíveis e associados às sequelas permanentes, geralmente estão associados aos tecidos com taxa de replicação lenta, como o tecido conjuntivo, vasos sanguíneos e tecido nervoso. Os efeitos tardios relacionados à RT que se destacam são: cáries de radiação, fibrose de tecido subcutâneo, trismo, ulcerações de pele e/ou mucosa, infecções, necrose de cartilagens, fístulas, alterações auditivas e oftalmológicas, alterações hormonais (hipotireoidismo), edema da face e do pescoço, dor, queda de cabelo, dormência e/ou formigamento dos membros superiores, mielite cervical, osteorradionecrose (59,63)

### **1.5.Mucosite oral**

A mucosite oral (M.O) é caracterizada pela presença de áreas eritematosas, edema, atrofia celular, infecção, e ulceração da mucosa oral (Figura 3). Essas ulcerações podem ser localizadas frequentemente na língua, interior das bochechas, lábios e palato mole. As alterações na integridade da membrana epitelial facilitam a entrada de micro-organismos, causando infecções locais ou à distância (64,65,66). A M.O é um efeito colateral comum que acomete principalmente pacientes em tratamento de câncer de cabeça e pescoço com quimioterapia e/ou radioterapia (66).



Fonte: Grupo de pesquisa

**Figura 3:** Mucosite Oral devido a toxicidade de agente antineoplásico.

A mucosite oral era considerada apenas como resultado de injúria direta da quimioterapia e/ou radioterapia na camada epitelial basal. Como esse tecido apresenta elevada proliferação celular, a falta da reposição das células descamadas do epitélio provoca úlceras e atrofia. Entretanto, essa hipótese é imprecisa por não considerar a participação de outros tipos celulares e da matriz extracelular da região submucosa no processo (67,68).

Espécies reativas de oxigênio, vias pró-inflamatórias e bioprodutos metabólicos de microrganismos colonizadores desempenham um papel na amplificação da lesão tecidual (69).

A evolução da mucosite oral foi descrita em cinco fases (70).

**1-Fase de iniciação:** A lesão no DNA (*Deoxyribonucleic acid*) por quimioterapia e radioterapia pode ocorrer diretamente em células da camada basal do epitélio e da submucosa ou indiretamente através das espécies reativas de oxigênio (EROs) que são produzidas simultaneamente. Embora a mucosa pareça estar absolutamente normal nesse estágio, a cascata de eventos iniciada na submucosa resultará em sua rápida destruição;

**2-Dano Primário:** O dano ao DNA é reconhecido pela proteína p53, com a consequente ativação do fator nuclear *kapa-beta* (NF-κB) e citocinas pró-inflamatórias, como o TNF-α, IL-1β e IL-6, que promovem a morte das células basais do epitélio e injúria tecidual;

**3-Sinalização e amplificação:** Nesta fase, essas substâncias induzidas pelo dano primário, fornecem um *feedback* positivo, o que altera a resposta tecidual,

provocando maior produção de Citocinas pró-inflamatórias, o que impulsiona o processo destrutivo;

**4-Ulceração:** Aproximadamente dez dias após a administração de quimioterapia ou acúmulo de doses de radioterapia maiores que 30 Gy, ocorre desintegração e ulceração do epitélio. A colonização das úlceras por bactérias, que habitam a cavidade oral, estimula a produção de outras citocinas pró-inflamatórias acentuando o quadro.

**5-Cicatrização:** A cicatrização espontânea das lesões ocorre em aproximadamente três semanas após o término da radioterapia ou quimioterapia. A migração do epitélio para margem da lesão ocorrerá em consequência aos sinais das células mesenquimais e da matriz extracelular, que determinarão a proliferação, migração e diferenciação celular.

A severidade das lesões orais está diretamente relacionada com o tipo de agente quimioterápico utilizado, dose, frequência da administração, além da utilização ou não de outros medicamentos associados (71). Esses fatores podem aumentar a gravidade das lesões, a morbidade e mortalidade dos pacientes, o período de internação hospitalar, à necessidade de nutrição parenteral e de analgésicos, além de predispor o paciente à febre e infecções secundárias, o que aumenta também o custo total do tratamento (72).

O paciente com M.O deve ser avaliado minuciosamente para que possam ser definidos o grau de toxicidade e a conduta terapêutica adequada (70). A tabela 1 apresenta escalas utilizadas para avaliação de graus de mucosite oral (73,74,75).

**Tabela 1:** Escala para avaliação de graus de mucosite oral definidos pela Organização Mundial da Saúde (OMS), *Radiation Therapy Oncology Group* (RTOG) e *National Cancer Institute Common Toxicity Criteria for Adverse Events* v3.0 (NCI-CTC).

Escore para Lesão	Mucosite Oral	Mucosite Oral por Radiação	
	OMS	NCI-CTCS	RTOG
Grau 0 (Nenhum)	Sem achados objetivos	Sem achados objetivos	Sem achados objetivos
Grau 1 (Leve)	Descamação associada ou não com eritema e dor	Eritema da Mucosa	Irritação, possível quadro de dor leve que não requer analgesia
Grau 2 (Moderado)	Ulcerações com ou sem eritema. Capacidade de ingestão de sólidos	Com manchas, reações pseudomembranosas (manchas de maiores dimensões > 1,5cm, não contíguas)	Mucosite com manchas que podem produzir um exsudato inflamatório; dor moderada que requer analgesia
Grau 3 (Grave)	Ulcerações com ou sem eritema extenso. Capacidade de ingestão de líquidos somente	Reação Pseudomembranosa (manchas contíguas às de maiores dimensões > 1,5cm, não contíguas)	Mucosite confluyente fibrinosa; dor grave que requer narcóticos
Grau 4 (Risco à Vida)	Ulceração, alimentação não é possível. Líquidos apenas na forma de suspensão para medicação. NPT requerida	Úlceras ou sangramentos ocasionais, não causados por traumas menores ou abrasões	Úlceras hemorrágicas ou necróticas
Grau 5 (Morte)	-	Morte devido à Toxicidade	-

A dor está entre as queixas mais frequente da M.O (76) podendo ser avaliada pela escala analógica visual (EAV). A EAV consiste de uma linha de 10 cm, sem demarcações, contendo os números 0 (zero) e 10 (dez),

respectivamente nas extremidades esquerda e direita. Os pacientes são instruídos a marcar com um traço vertical em sua sensibilidade dolorosa, sabendo que 0 significa nenhuma dor e 10 a pior dor possível. A distância medida entre o ponto 0 e a demarcação feita pelo voluntário será a intensidade da dor expressa em valor numérico. A EAV pode ser considerada como método fidedigno e sensível na avaliação de dor crônica (77,78)

### **1.5.1.Tratamento da Mucosite Oral**

Diversas intervenções são utilizadas na prática clínica para a prevenção ou o tratamento da M.O em pacientes que receberam quimioterapia e/ou radioterapia (79). A higienização oral, bochechos com combinação de antifúngicos e antibióticos, água e bicarbonato de sódio fluoretado, solução salina, fator estimulador do crescimento de células da linhagem granulocítica/monocítica (GM-CSF), hidróxido de alumínio e magnésio, camomila, nistatina e peróxido de hidrogênio foram propostos como medidas preventivas da M.O (71,79,80,81). Para o tratamento da mucosite oral são indicados complexos vitamínicos, anti-inflamatórios (benzidamida), anti-ulcerogênicos (sucralfato) e citoprotetores (amifosfatina) (70,79,82).

As Diretrizes Clínicas da *Multinational Association of Supportive Care in Cancer e International Society of Oral Oncology* (MASCC/ISOO) recomendam o uso de palifermina, amifostina e crioterapia para prevenção da M.O (83,84). Apesar de não ter uma intervenção bem estabelecida é recomendado que seja realizado tratamento para o alívio dos sintomas e redução da carga microbiana oral (83,85).

O uso do mel e do enxaguatório bucal da própolis tem sido descrito como eficaz e seguro no tratamento da mucosite oral grave induzida por radiação proporcionando melhor qualidade de vida aos pacientes com câncer de cabeça e pescoço (86,87,88).

Embora muitos estudos apontando estratégias para prevenção e o tratamento da mucosite induzida por radiação oral tenha sido realizado, a

maioria das drogas testadas demonstraram efeitos limitados, desta forma poucos dados são confiáveis para guiar a prática clínica diária (89).

A tabela 2 contém dados de revisão de literatura descrevendo diversos tratamentos utilizados desde 2009 para mucosite oral. Evidências apontam a eficácia do laser de baixa intensidade quando usado para a prevenção e / ou tratamento da mucosite oral em pacientes submetidos à radioterapia para câncer de cabeça e pescoço, pela capacidade de promover a reepitelização e propriedades anti-inflamatórias, além de acelerar o processo cicatrizante (90,91,92).

O comprimento de onda, do laser nos tratamentos de M.O, selecionado é absorvido por fotorreceptores celulares, promucosite oral tendo uma ativação celular que envolve mitocôndrias e demais estruturas celulares. A biomodulação celular resulta em aumento significativo na síntese de proteínas e DNA, modulação da produção dos fatores de crescimento de macrófagos, proliferação de queratinócitos, aumento nas populações de granulócitos e de mastócitos e angiogênese, além de melhorar a interação de fibras de colágeno com enzimas específicas (93).

O laser de baixa intensidade tem sido utilizado na prevenção e tratamento da mucosite oral após quimioterapia e/ou radioterapia, principalmente em pacientes com carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço, sendo que o início e término da aplicação, potência do equipamento, comprimento de onda, densidade de energia, área de fibra ótica e frequência da aplicação tem sido fatores que influenciam o resultado do tratamento (70). Em uma revisão sistemática e meta-análise de ensaios randomizados, foi evidenciado que além de tratar, a laser terapia de baixa intensidade, previne a mucosite oral bem como reduz a dor, a severidade e a duração de seus sintomas (94).

Na literatura são poucos os estudos que comprovam a eficácia do tratamento para mucosite oral, e os protocolos de tratamentos nos hospitais brasileiros são paliativos, com instruções sobre a higiene bucal e o uso de antissépticos oral. No entanto, devido à grande variabilidade e vários tipos de intervenção em que as referidas medidas de tratamentos ainda são incertas,

estudos clínicos randomizados duplo-cegos controlados para garantir o melhor protocolo para o tratamento da mucosite oral são necessários (95).

Embora a terapia com laser de baixa potência tenha se mostrado eficiente na prevenção da mucosite oral induzida por radiação em pacientes com câncer de cabeça e pescoço, essa intervenção requer obtenção e manutenção do equipamento que tem o custo relativamente baixo, levando em consideração a redução de morbidade. Entretanto, a falta de uma equipe capacitada, dificulta sua utilização em hospitais do Sistema Único de Saúde (SUS), sendo necessária a busca de novos agentes farmacológicos capazes de prevenir ou reverter a mucosite(89,96). Uma alternativa viável é investir no desenvolvimento de medicamentos fitoterápicos.

**Tabela 2:** Resultados de busca relacionada a trabalhos de revisão de literatura abordando sobre o tratamento ou prevenção de mucosite oral no período de 2009-2019.

ANO	OBJETIVO	RESULTADO	REFERÊNCIA
2019	Avaliar os efeitos da cúrcuma e da curcumina no manejo da mucosite oral em pacientes com câncer submetidos a quimioterapia e / ou radioterapia.	Açafrão / curcumina foi aplicado topicamente como um gel ou como um enxaguatório bucal. Os pacientes tratados com açafrão / curcumina apresentaram redução do grau de mucosite, dor, intensidade do eritema e área ulcerativa	Normando A.G.C ; Meneses A.G; Toledo I.P; Borges G.A; Lima C.L; dos Reis P.E.D; Guerra E.N.S. Effects of turmeric and curcumin on oral mucositis: A systematic review. <i>Phytotherapy Research</i> . 33:1318–1329.( 2019).
2019	Determinar a dosimetria do laser de baixa intensidade mais utilizada para o tratamento e prevenção da mucosite oral (mo) decorrente da radioterapia (RT) em pacientes com câncer de cabeça e pescoço	Até a data da revisão não foi evidenciado nenhuma dosimetria mais eficaz do laser.	Peralta-Mamani M; da Silva BM; da Silva Pinto A.C; Rubira-Bullen I.R.F; Honório H.M; Rubira C.M.F; da Silva Santos P.S. Low-level laser therapy dosimetry most used for oral mucositis due to radiotherapy for head and neck cancer: a systematic review and meta-analysis. <i>Crit Rev Oncol Hematol</i> . 138:14-23.( 2019).
2019	Aplicação clínica da laserterapia de baixa intensidade em pediatria oncologia para a prevenção e tratamento de complicações quimioterápicas, como a mucosite oral.	Foi demonstrado alta eficácia e segurança na terapia com laser de baixa intensidade na prevenção do desenvolvimento de complicações da quimioterapia, principalmente a mucosite oral.	Moskvin S Pritiko D; Sergeenko E; Lukash E, Gusev L. A brief literature review and own clinical experience in prophylaxis of oral mucositis in children using low level laser therapy. <i>BioMedicine (ISSN 2211-8039)</i> (2019)
2019	Levantar dados sobre o efeito protetor do mel na higiene bucal.	Vários estudos demonstraram os benefícios do mel contra doenças da cavidade oral, como cárie, gengivite e mucosite induzida por radiação, mas as evidências ainda não são conclusivas.	Ramsay E.I, Rao S , Lal Madathil d , Sanath . Hegde, Manjeshwar P. Baliga-Rao, Thomas George , Manjeshwar S. Baliga. Honey in oral health and care: A mini review. <i>Journal of Oral Biosciences</i> 61,32–36(2019).
2019	Avaliação do zinco como uma opção do	Sugere que o uso de zinco tem demonstrado	Chaitanya N.C; Shugufta K; Suvarna C;

	tratamento para o Mucosite oral.	redução significativa na gravidade da mucosite oral, mas não na prevenção.	Bhopal T; Mekala S; Ponnuru H; Madathanapalle R; Patel M; Abhyankar S; Reddy C; Deveneni P. A Meta-Analysis on the Efficacy of Zinc in Oral Mucositis during Cancer Chemo and/or Radiotherapy-An Evidence-Based Approach. J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo).65(2):184-191. (2019).
2019	Oferecer uma visão prática para o tratamento da mucosite por toxicidade da quimiorradiação	Dados sobre Sucralfato polimerizado de alta potência confirma a prevenção completa e rápida (2-3 dias) eliminação, sustentada. Uma redução de 96-97% na duração da mucosite se qualifica como um efeito positivo do tratamento Glasziou, que é discutido como uma medida adicional de medicina baseada em evidências.	McCullough R.W. Practice insights on patient care-management overview for chemoradiation toxic mucositis-guidelines, guideline-supported therapies and high potency polymerized cross-linked sucralfate (ProThelial). Journal Of Oncology Pharmacy Practice. 25 (2): 409-422 (2019).
2019	Determinar se o sulfato de zinco oral é efetivo na prevenção da mucosite oral induzido por radiação, em pacientes com cânceres de cabeça e pescoço.	Com base em evidências limitadas, o sulfato de zinco pode não ter o benefício da profilaxia contra a mucosite oral induzida por radiação, em pacientes com cânceres de cabeça e pescoço.	Shuai T; Tian X; Shi B; Chen H; Liu X.L; Yi L.J; Chen W.Q; Li X.E. Prophylaxis With Oral Zinc Sulfate Against Radiation Induced Oral Mucositis in Patients With Head and Neck Cancers: A Systematic Review and Meta-Analysis of Four Randomized Controlled Trials. Front Oncol. 22;9:165 (2019).
2019	Avaliar os efeitos profiláticos e terapêuticos do mel na mucosite oral induzida por radioquimioterapia.	O mel, preveniu a mucosite e amenizou eficazmente a mucosite em pacientes após a radioquimioterapia. Além disso, reduziu significativamente o grau de mucosite e promoveu um processo de cicatrização rápido e indolor.	Liu T.M; Luo Y.W; Tam K.W; Lin C.C; Huang T.W. Prophylactic and therapeutic effects of honey on radiochemotherapy-induced mucositis: a meta-analysis of randomized controlled trials. Support Care Cancer. 27(7):2361-2370(2019).
2019	Analisar o potencial do mel com base em ensaios clínicos randomizados.	É provável que o mel convencional seja eficaz na profilaxia e no tratamento da mucosite oral induzida por radiação e	Münstedt K; Momm F; Hübner J. Honey in the management of side effects of radiotherapy- or radio/chemotherapy-induced

		quimiorradiação.	oral mucositis. A systematic review. Complement Ther Clin Pract.34:145-152 (2019)
2018	Avaliar a eficácia e segurança do enxaguatório bucal de própolis em pacientes com câncer com mucosite oral induzida por terapia oncológica.	O enxaguatório bucal da própolis é eficaz e seguro no tratamento da mucosite oral grave.	Kuo C.C; Wang R.H; Wang H.H; Li C.H. Meta-analysis of randomized controlled trials of the efficacy of propolis mouthwash in cancer therapy-induced oral mucositis. Support Care Cancer. 26(12):4001-4009 (2018).
2018	Revisar os efeitos da <i>Matricaria recutita</i> (L.) (Camomila) no tratamento da mucosite oral.	A <i>Matricaria recutita</i> parece ser uma alternativa promissora para o tratamento da mucosite oral.	Gomes V.T.S; Gomes R.N.S R; Gomes M.S; Lago J.W.M; Nicolau R.A. Effects of <i>Matricaria Recutita</i> (L.) in the Treatment of Oral Mucositis. ScientificWorldJournal. (2018)
2018	Fornecer uma perspectiva atualizada sobre o uso de probióticos como estratégia de tratamento adjuvante para pacientes que sofrem ou correm risco de desenvolver mucosite.	Resultados promissores dos ensaios clínicos disponíveis sugerem sua utilização em pacientes com mucosite peri-implantar ou em risco de mucosite oral ou intestinal relacionada ao tratamento antineoplásico. Em geral, um efeito positivo das espécies de <i>Lactobacillus</i> está se tornando consistente, particularmente o <i>Lactobacillus reuteri</i> , no tratamento da mucosite periimplantar e do <i>Lactobacillus brevis</i> CD2 na prevenção da mucosite oral relacionada à quimiorradioterapia.	Cereda E; Caraccia M; Caccialanza R. Probiotics and mucositis. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 21(5):399-404 (2018).
2018	Esta revisão visa dar evidências sobre eficácia da terapia a laser de baixa intensidade	Evidências apontam que a terapia laser de baixa intensidade, também conhecida como fotobiomodulação quando usada para a prevenção e / ou tratamento da mucosite oral	Bensadoun R.J. Photobiomodulation or low-level laser therapy in the management of cancer therapy-induced mucositis, dermatitis and lymphedema. Curr Opin

		se mostra eficaz.	Oncol.30(4):226-232 (2018).
2018	Avaliar a eficácia e segurança do sulfato de zinco oral para mucosite oral induzida por quimioterapia.	Descobriram que o zinco reduz a incidência e a gravidade da mucosite em pacientes com câncer submetidos a quimioterapia; porém, também foi relatado que o zinco não tem nenhum benefício clínico na prevenção ou redução da gravidade e duração da alta dose de mucosite induzida por quimioterapia. E assim, continua a ser um controverso sobre a eficácia do zinco para o tratamento da mucosite oral induzida por quimioterapia.	Tian X; Chen W.Q; Liu X.L; Pi Y.P; Chen H. Efficacy and safety of oral zinc sulfate in the prevention of chemotherapy-induced oral mucositis: Protocol for a meta-analysis of randomized controlled trials. <i>Medicine (Baltimore)</i> .97(21):e10839 (2018).
2018	Revisar as últimas atualizações no tratamento da mucosite induzida por radiação, com foco em estratégias farmacêuticas para a prevenção ou tratamento da mucosite.	A maioria das drogas testadas (citocina anti-inflamatória, fatores de crescimento) não demonstrou efeito ou tem efeito limitado (palifermina). As terapias são focadas na melhoria da higiene bucal e no controle dos sintomas. Embora a terapia com laser de baixa potência tenha se mostrado eficiente na prevenção da mucosite oral, essa intervenção é insuficientemente desenvolvida na rotina clínica.	Bockel S, Vallard A, Lévy A, François S, Bourdis M, Le Gallic C, Riccobono D, Annede P, Drouet M, Tao Y, Blanchard P, Deutsch É, Magné N, Chargari C. Pharmacological modulation of radiation-induced oral mucosal complications. <i>Cancer Radiother.</i> 2018 Sep;22(5):429-437.
2018	Os objetivos desta revisão são discutir intervenções baseadas em alimentos e produtos naturais e apresentar a pesquisa até o momento.	Os probióticos demonstram eficácia para a prevenção e tratamento da toxicidade gastrointestinal induzida pela quimiorradioterapia. Glutamina e carvão ativado foram relatados para reduzir a diarreia induzida por quimioterapia, mas não a mucosite intestinal induzida pela radiação. Tem sido relatado que o mel diminui as interrupções do tratamento, a perda de peso e retarda o início da mucosite oral. O zinco, a glutamina e a vitamina E tópica	Michael Thomsen, and Luis Vitetta. Adjunctive Treatments for the Prevention of Chemotherapy- and RadiotherapyInduced Mucositis. <i>Integrative Cancer Therapies</i> 2018, Vol. 17(4) 1027 –1047

		demonstraram eficácia para a mucosite oral.	
2018	Avaliar a eficácia comparativa do mel para pacientes com câncer submetidos a mucosite oral quimioterapia / radioterapia induzida através de uma revisão sistemática e meta-análise em rede.	O tratamento adjuvante do mel é eficaz e seguro para pacientes com câncer submetidos à mucosite oral induzida por quimio / radioterapia.	Yang, C; Gong, G; Jin, E; et al. Topical application of honey in the management of chemo/radiotherapy-induced oral mucositis: A systematic review and network meta-analysis. <i>international Journal Of Nursing Studies</i> . 89 : 80-87 (2019).
2017	O objetivo desta revisão evidenciar o uso preventivo ou terapêutico da fitoterapia para amenizar a mucosite oral.	Os resultados, mostraram que a melatonina reduz a toxicidade da irradiação e previne a mucosite induzida pelo tratamento, indicam que, com suas propriedades oncostática e citoprotetora, constitui uma estratégia adjuvante inovadora no tratamento do câncer	Moneim, Ahmed Esmat Abdel; Guerra-Librero, Ana; Florido, Javier; et al. Oral Mucositis: Melatonin Gel an Effective New Treatment. <i>Int. J. Mol. Sci.</i> 18, 1003 (2017).
2017	Revisar sistematicamente a literatura para identificar e sugerir protocolos eficazes e seguros para os tratamentos de pacientes com mucosites orais.	Os protocolos sugestivos para o tratamento da mucosite oral e dor com hidrogel muGard -mucoadesivo; Anti-séptico perioAid Tratamiento® com clorexidina e cloreto de cetilpiridínio; Episil® plus benzidamina - gel bucal bioadensivo; 0,03% de enxaguatório bucal com Triclosan Colgate Plax; e terapia com laser de diodo de baixa intensidade são seguros.	Carneiro-Neto J.N; de-Menezes J.D.S; Moura, L.B; et al. Protocols for management of oral complications of chemotherapy and/or radiotherapy for oral cancer: Systematic review and meta-analysis current. <i>Med Oral Patol Oral Cir Bucal.</i> 1;22 (1):e15-23 (2017).
2017	O efeito da clorexidina na incidência e gravidade da mucosite oral em pacientes com câncer.	Clorexidina não é significativamente eficaz na redução da severidade da mucosite nem na prevenção da incidência de mucosite.	Cardona A; Balouch A; Abdul M.M; Sedghizadeh P.P; Enciso R. Efficacy of chlorhexidine for the prevention and treatment of oral mucositis in cancer patients: a systematic review with meta-analyses. <i>J Oral Pathol Med.</i> 46(9):680-688 (2017).
2017	Revisão da literatura sobre a etiopatogênese da mucosite oral e a atividade do canabidiol, para	Estudos demonstraram que o canabidiol é seguro para uso e possui propriedades	Cuba L.F; Salum F.G; Cherubini K; Figueiredo M.A.Z. Cannabidiol: an alternative

	considerar a possibilidade de seu uso na prevenção e tratamento da mucosite oral.	antioxidantes, anti-inflamatórias e analgésicas. A literatura sobre o uso de canabidiol na odontologia ainda é escassa.	therapeutic agent for oral mucositis? J Clin Pharm Ther. 42(3):245-250 (2017).
2016	revisar sistematicamente as evidências para o uso de glutamina oral na prevenção da mucosite em pacientes com câncer em quimioterapia e / ou radioterapia.	A glutamina oral mostrou-se eficaz em 11 dos 15 estudos incluídos na revisão sistemática. Reduziu significativamente a incidência de mucosite de grau 2, 3 ou 4 e / ou reduziu a perda de peso, bem como a duração, o tempo de início e / ou o grau máximo de mucosite.	Sayles C; Hickerson S.C; Bhat R.R; Hall J; Garey K.W; Trivedi M.V. Oral Glutamine in Preventing Treatment-Related Mucositis in Adult Patients With Cancer: A Systematic Review. Nutr Clin Pract. 31(2):171-9 (2016)
2015	Revisão da literatura para avaliar os efeitos da crioterapia oral na prevenção da mucosite oral em pacientes com câncer em tratamento.	Evidências sugerem que a crioterapia reduz a mucosite oral , porém, há incertezas sobre o tamanho da redução.	Riley P; Glenny A.M; Worthington H.V; Littlewood A; Clarkson J.E; McCabe M.G. Interventions for preventing oral mucositis in patients with cancer receiving treatment: oral cryotherapy. Cochrane Database Syst Rev.23;(12):CD011552 (2015).
2015	O objetivo deste estudo foi realizar uma revisão sistemática de ensaios clínicos cobrindo intervenções utilizadas como profilaxia da mucosite oral induzida por quimioterapia antineoplásica ambulatorial.	Dos trabalhos revisados neste estudo, cinco artigos avaliaram o uso da crioterapia oral para prevenir a mucosite oral e três estudos analisaram o uso profilático da glutamina. Intervenções dos protocolos de atenção oral, palifermina, alopurinol e clorexidina foram avaliadas por dois artigos cada. Intervenções de sulfato de zinco, amifostina, goma de mascar, sucralfato, recombinação do fator trevo intestinal humano, kefir e vitamina E foram avaliadas em um artigo cada. Há fortes evidências de que a crioterapia pode prevenir a mucosite oral . As outras intervenções, apesar de mostrarem resultados positivos na prevenção da mucosite oral, requerem mais estudos para	Manzi N.M; de Campos R.C; dos Reis P.E.D. Prophylaxis for mucositis induced by ambulatory chemotherapy: systematic review. Journal of Nursing Management 72 (4)735-746 (2015).

confirmar suas conclusões.			
2014	Revisar as evidências científicas sobre o uso de lasers como preventivo e terapêutico na mucosite oral associada ao tratamento do câncer	A fototerapia com laser de baixa energia parece ser uma intervenção promissora na prevenção e tratamento da mucosite oral associada ao tratamento do câncer	Muñoz-Corcuera M; González-Nieto A; López-Pintor M.R.M. Use of laser for the prevention and treatment of oral mucositis induced by radiotherapy and chemotherapy for head and neck cancer. <i>Med Clin (Barc)</i> . 19;143(4):170-5 (2014)
2013	Esta revisão analisou dados de todos os estudos adultos e pediátricos conhecidos que investigaram o uso de Caphosol (®) em pacientes que receberam terapia com altas doses de câncer para avaliar sua eficácia tanto na prevenção quanto no tratamento da OM	Caphosol (®) é eficaz na redução do grau e / ou duração, bem como da dor associada à MO.	Quinn B. Efficacy of a supersaturated calcium phosphate oral rinse for the prevention and treatment of oral mucositis in patients receiving high-dose cancer therapy: a review of current data. <i>Eur J Cancer Care (Engl)</i> .22(5):564-79 (2013).
2013	Esta revisão sistemática analisou as diretrizes de práticas clínicas definidas para o uso de crioterapia oral para a prevenção e / ou tratamento de mucosite oral causada pela terapia do câncer.	As evidências aprovam o uso de crioterapia oral para prevenção da mucosite oral	Peterson, D.E.; Ohrn, K; Bowen, J; et al. Systematic review of oral cryotherapy for management of oral mucositis caused by cancer therapy. <i>Support Care Cancer</i> 21:327–332(2013).
2013	O objetivo deste estudo foi revisar a literatura disponível e definir diretrizes de prática clínica para o uso de laser e outras terapias de luz para a prevenção e tratamento da mucosite oral.	Uma recomendação foi feita laser com comprimento de onda a 650 nm, potência de 40 mW e centímetro e dose de energia de 2 J / cm <sup>2</sup> (2 s / ponto)) para a prevenção de mucosite em pacientes fazendo uso de quimioterapia. Sugeriu também laser de baixo nível com comprimento de onda em torno de 632,8 nm para a prevenção da mucosite oral em pacientes submetidos a radioterapia, sem quimioterapia concomitante.	Migliorati, C; Hewson, I; Lalla, R.V.; et al. Systematic review of laser and other light therapy for the management of oral mucositis in cancer patients. <i>Support Care Cancer</i> 21:333–341(2013).
2013	Avaliar a eficácia do mel no manejo da mucosite	Embora o mel pareça ser um tratamento	Charalambous M; Raftopoulos V; Lambrinou

	oral em pacientes com câncer de cabeça e pescoço submetidos à radioterapia.	simples, acessível, disponível e de baixo custo para o manejo da mucosite oral induzida por radiação, há uma necessidade de mais estudos randomizados multicêntricos para validar esses achados.	E; Charalambous A. The effectiveness of honey for the management of radiotherapy-induced oral mucositis in head and neck cancer patients: A systematic review of clinical trials. <i>European Journal of Integrative Medicine</i> 5 ,217–225(2013).
2013	Definir diretrizes de prática clínica para o uso de amifostina na prevenção e tratamento da mucosite oral em pacientes com câncer.	Nenhuma diretriz foi possível para a amifostina em qualquer cenário de tratamento de câncer devido a evidências inadequadas e conflitantes.	Ourania N.G; Triantafyllia S; Bowen J; Di Palma M; Vassilios E; Kouloulis P N. Systematic review of amifostine for the management of oral mucositis in cancer patients. <i>Support Care Cancer</i> 21:357–364(2013).
2013	Estratégias para prevenção e tratamento da dermatite, mucosite e xerostomia induzidas por radiação são revisadas, com ênfase em intervenções farmacológicas.	Sugerem que sucralfato, protege a mucosa irritada, clorexidina e pastilhas antimicrobianas combatem a mucosite oral, suprimindo significativamente a flora oral. Porém, as diretrizes de prática clínica não recomendam seu uso devido à falta de benefícios em ensaios clínico	Lauren J; Radvansky, M.B. and Siddiqui A. Prevention and management of radiation-induced dermatitis, mucositis, and xerostomia. <i>Am J Health-Syst Pharm—Vol</i> 70 Jun 15, (2013).
2013	O objetivo deste projeto foi desenvolver diretrizes de prática clínica sobre o uso de antimicrobianos, agentes de revestimento da mucosa, anestésicos e analgésicos para a prevenção e manejo da mucosite oral em pacientes com câncer.	Foram estudados agentes antimicrobianos para mucosite oral, incluindo antibacterianos, antivirais e antifúngicos que demonstraram claramente uma falta de benefício para prevenção ou tratamento da da mucosite oral. Com relação estudos de anestésicos tópicos, analgésicos sistêmicos, incluindo opioides, todos demonstraram algum benefício com relação ao alívio da dor.	Saunders, D.P., Epstein, J.B., Elad, S. <i>et al.</i> <i>Support Care Cancer</i> , 21: 3191 (2013).
2012	Revisão da literatura sobre questões relacionadas à prevenção e tratamento da mucosite oral grave em pacientes com câncer de cabeça e pescoço e	A palifermina parece reduzir a frequência de mucosite oral em pacientes tratados para câncer de cabeça e pescoço, mas seu lugar	Edward Li; James A; New developments in management of oral mucositis in patients with head and neck cancer or receiving

	pacientes que recebem terapias antineoplásicas.	na terapia não foi determinado. Embora as complicações orais das terapias-alvo sejam clinicamente distintas daquelas da terapia citotóxica convencional, a literatura recomenda estratégias semelhantes de tratamento paliativo para ambas.	targeted anticancer therapies, <i>American Journal of Health-System Pharmacy</i> , 69 (15),1031–1037(2012).
2012	Uma revisão da literatura para melhor compreensão do tratamento da mucosite oral.	Estudos têm demonstrado muitas estratégias terapêuticas para prevenir e tratar a mucosite oral, como laserterapia, crioterapia, fatores de crescimento, analgésicos, lavagens bucais, agentes antimicrobianos, vitaminas e agentes antiinflamatórios. Fatores de crescimento, incluindo palifermina, aparecem como uma das drogas mais inovadoras utilizadas no tratamento da mucosite oral. Uma melhor compreensão da base fisiopatológica da mucosite pode levar ao desenvolvimento de novas terapias de medicamentos-alvo. Além disso, os ensaios clínicos devem ser realizados a fim de determinar um protocolo eficiente de tratamento.	Brasil, C.M.V; Serpa, M.S; de França T.R.T; de Castro, J.F.L. Management of oral mucositis. <i>Archive of Oncology</i> 20(3-4),57-61(2012).
2012	Discutir a terapia laser de baixa intensidade para uso preventivo e terapêutico na mucosite oral devido à terapia do câncer.	Fotomedicina usando terapia laser de baixa intensidade é muito eficaz com dispositivos intra-orais e extra-orais no manejo da mucosite oral, com base em vários estudos, incluindo estudos de controle randomizados.	Bensadoun, R.J; Nair, R.G. Low-level laser therapy in the prevention and treatment of cancer therapy-induced mucositis: 2012 state of the art based on literature review and meta-analysis. <i>Curr Opin Oncol.</i> 24(4):363-70 (2012).
2012	Revisar medidas disponíveis e agentes para prevenir mucosite oral em pacientes hematológicos.	A palifermina é o primeiro agente farmacêutico / biológico aprovado para a prevenção de mucosite oral; Outras intervenções, como outros fatores de	Niscola P; Tendas A; Cupelli L; Catalano G; Scaramucci L; Giovannini M; Trinchieri V; Sharma A; <i>et al.</i> The Prevention of Oral Mucositis in Patients with Blood Cancers:

		crescimento e medidas não mitogênicas, são investigados para aplicação no cenário hematológico.	Current Concepts and Emerging Landscapes. Cardiovascular & Hematological Agents in Medicinal Chemistry.10 (4) , (2012).
2011	Descrever os métodos mais comumente relatados e agentes terapêuticos utilizados na prevenção e tratamento da inflamação da mucosa oral no curso da quimioterapia padrão	O laser He-Ne e a crioterapia são os métodos com comprovados efeitos benéficos na prevenção da mucosite oral. Alguns medicamentos parecem ter um efeito benéfico na prevenção e tratamento da mucosite. Muitos medicamentos requerem ensaios clínicos adicionais para avaliar sua eficácia. Provavelmente, agentes citoprotetores, como amifostina e citocinas, serão aplicados como tratamento padrão da mucosite. Medicamentos promissores que ainda requerem estudos clínicos incluem povidona-iodo, benzidamina, vitamina E, tretinoína, citocinas como o TGF- $\beta$ 3. Drogas que falharam na prevenção e tratamento da mucosite induzida por quimioterapia são: sucralfato, misoprostol, clorexidina e alopurinol.	Lagocka, R., Bendyk-Szeffer, M., Buczkowska-Radlińska, J. Management of oral mucositis associated with standard chemotherapy - Review of literature   [Postepowanie w zapaleniu błony śluzowej jamy ustnej towarzyszącemu standardowej chemioterapii - Przegląd piśmiennictwa] Journal of Stomatology 64(5-6), pp. 394-410 (2011)
2010	O objetivo deste estudo piloto foi desenvolver um protocolo de cuidados bucais de mucosite para a prevenção e manejo da mucosite no paciente com transplante de células hematopoiéticas e avaliar o impacto clínico de sua implementação.	A implementação de um protocolo de higiene bucal padronizado para o manejo da mucosite resultou em diminuição da incidência, duração e gravidade da mucosite e também reduziu o impacto negativo global da mucosite. Estudos futuros podem avaliar ainda mais o impacto global ajustando	Bhatt, V., Vendrell, N., Nau, K., Crumb, D., Roy, V. Implementation of a standardized protocol for prevention and management of oral mucositis in patients undergoing hematopoietic cell transplantation. J Oncol Pharm Practice (2010) 16: 195—204.

fatores de confusão			
2010	Coletar evidências no diagnóstico e tratamento de doenças da mucosa bucal.	Evidências confiáveis para o tratamento da fibrose submucosa oral ainda é limitado; amifostina, enzimas hidrolíticas, pedaços de gelo e medicina chinesa podem ser eficazes na prevenção da mucosite oral em pacientes com câncer que recebem radioterapia ou quimioterapia; a evidência no tratamento da mucosite oral com enxaguatório bucal com alopurinol, fator estimulante de colônias de granulócitos e macrófagos, imunoglobulina ou extrato placentar humano para pacientes com câncer em tratamento é fraca e pouco confiável;	Li, Q., Chen, Q., Zeng, X. Application of Cochrane systematic reviews in diagnosis and treatment for oral mucosal diseases. West China journal of stomatology. 28(5), pp. 573-575 (2010)
2010	Os artigos publicados até julho de 2010 foram pesquisados para identificar evidências para prevenir ou tratar a OM.	Vários estudos foram recuperados que avaliaram a efetividade das intervenções disponíveis: baixa dose de laser para prevenção e tratamento, diodos emissores de luz, vitamina E, goma de mascar, crioterapia e propantelina, glutamina, fator de crescimento tumoral beta, sucralfato, miconazol e flúor, iseganan, gluconato de clorexidina a 0,12%, prostaglandinas, amifostina, remédios homeopáticos. As evidências recuperadas não são suficientes para apoiar ou rejeitar a eficácia de uma intervenção específica sobre a outra. Esses resultados não são amplamente generalizáveis devido ao pequeno tamanho das amostras dos estudos. Apesar do interesse generalizado pela prevenção e tratamento da OM, ainda falta uma estratégia	Petrangeli, F., Petrangeli, T., Piredda, M., Vellone, E., Alvaro, R. The prevention and treatment of oral mucositis in oncohematology pediatric patients receiving chemotherapy: A literature review. International Nursing Perspectives 10(2-3), pp. 51-65 (2010)

---

de tratamento verdadeiramente eficaz. As evidências recuperadas são insuficientes para apoiar mudanças importantes no manejo da MO, embora todos os estudos enfatizem a necessidade de higiene bucal e de manejo da dor. O cuidado bucal é parte integrante da enfermagem que pode proporcionar conforto às crianças e prevenir complicações que, por sua vez, melhoram a qualidade de vida das crianças. Diretrizes indicam protocolos de cuidados bucais, que incluem educação do paciente / família para uma limpeza sistêmica de dentes e membranas mucosas usando solução não traumática, juntamente com monitoramento regular da cavidade oral, como a melhor prática atual para reduzir eventos adversos e limitar infecções oportunistas. surgindo na mucosa danificada.

---

2009	Esta revisão concentra-se no reconhecimento da mucosite, na seleção do tratamento do paciente e nas estratégias de manejo dos sintomas da mucosite induzida por radiação.	Atualmente não há aprovação agentes ou estratégias que previnem de forma confiável a RIM, embora vários agentes estejam sob investigação. As recomendações atuais para mucosite são direcionadas a limitar sua extensão e / ou severidade por seleção de tratamento apropriada, atenção ao TR  detalhes do planejamento e uso de cuidados paliativos e de apoio  incluindo cuidados orais básicos, uso agressivo de analgésicos, uso  de tubos de alimentação em casos	David I. Rosenthal, MD, and Andrea Trotti, MD. Strategies for Managing Radiation-Induced Mucositis in Head and Neck Cancer. Seminars in Radiation Oncology  19(1), pp. 29-34 2009
------	---	--	---

---

---

selecionados, e exercícios de deglutição

e terapia

---

### 1.6. *Arrabidaea chica* (Humb. & Bonpl.) Verlot

Em fevereiro de 2009 foi publicado a Relação Nacional de Plantas Medicinais de interesse ao SUS (Rennisus), que é constituída por plantas nativas ou exóticas adaptadas, utilizadas pela população brasileira e que já apresentam alguma evidência para indicação na atenção básica à saúde. Ainda assim, muitas dessas espécies necessitam de estudos complementares para confirmação de eficácia e segurança (97).

Dentre as espécies incluídas nessa lista, encontra-se a *Arrabidaea chica* (Humb. & Bonpl.) Verlot (*A. chica*) (Figura 4) para uso em enfermidades da pele, pertencente à família Bignoniaceae, tendo ocorrência na América tropical desde o sul do México até o Brasil, é popularmente conhecida como cajiru. Várias populações indígenas que vivem na floresta Amazônica utilizam o pigmento vermelho extraído das folhas de *A. chica* para pintar a pele (98). Estudos indicaram que este gênero é fonte de antocianinas, flavonas e flavonoides. (99,100,101,102,103,104).



**Figura 4:** Folhas de *Arrabidaea chica* obtidas do Campo experimental CPQBA/UNICAMP, por Monteiro, K.M.

A descoberta da estrutura e síntese de antocianinas teve lugar durante os primeiros anos do século 20. No entanto, em 1664 Robert Boyle já havia notado curiosidades a respeito das propriedades desses compostos, que o levaram a apresentar um relatório sobre as mudanças de cor que ocorriam

quando extratos de flores eram tratados com ácidos e bases. O termo antocianina é creditado a um farmacêutico alemão Ludwig Clamor Marquart, que cunhou este nome em 1835, usando as palavras gregas para flor  $\alpha\nu\theta\acute{o}\varsigma$  (anthos) e azul  $\kappa\upsilon\alpha\nu\acute{o}\varsigma$  (kyanos). Estudos sobre as antocianinas e compostos relacionados cresceram enormemente desde 1992, com linhas de pesquisas sobre caracterização, aplicação como corantes, otimização de processos e desenvolvimento de pesquisas clínicas sobre o impacto destes compostos para a saúde humana (105).

Vários efeitos biológicos e farmacológicos têm sido relatados para diferentes extratos e frações preparados a partir das folhas de *A. chica*, entre os quais se encontram relatos de efeitos hepatoprotetor (extrato hidroetanólico) (106), antimicrobianos (extrato diclorometano) (107), cicatrização de feridas de pele e tendão (extrato etanólico) (108,109), anti-inflamatórios (extrato aquoso) e antioxidantes (fração clorofórmica) (110).

Estudos, de nosso grupo de pesquisas, comprovaram que o extrato bruto de *A. chica* induz a proliferação de fibroblastos e a síntese de colágeno *in vitro*, além de apresentar moderada capacidade antioxidante. Em modelos de cicatrização *in vivo*, utilizando ratos Wistar machos, o extrato bruto de *A. chica* foi capaz de reduzir em 96% a área da ferida com maior quantidade de colágeno depositado (108). Além disso, quando incorporado à base semissólidas observou-se a manutenção da atividade cicatrizante (estímulo à proliferação de fibroblastos e à síntese de colágeno) do extrato bruto de *A. chica* em modelos de cicatrização *in vivo* (111).

Complementando a elucidação do mecanismo de ação da atividade cicatrizante do extrato bruto de *A. chica*, Ferre-Souza (112) e Jorge (113) demonstraram a atividade angiogênica do extrato em teste de indução de angiogênese em membrana coreoalantóide e em tegumento do dorso de camundongos com aplicações subcutâneas. Por outro lado, foi comprovado a atividade cicatrizante dos extratos também em lesões induzidas nos tendões calcâneos de ratos(109).

Foi evidenciado que o extrato bruto de *A. chica* (EB) e o extrato bruto microencapsulado de *A. chica* (EBM) manteve atividade cicatrizante em modelo

de úlcera dérmica em ratos portadores de diabetes induzida por estreptozotocina (111). A redução da área ulcerada nos animais diabéticos tratados com EB e EBM por via tópica foi comparável àquela observada nos animais pertencentes ao grupo controle positivo do experimento, alantoína. Os estudos de mecanismo de citoproteção *in vivo*, utilizando ratos Wistar, em modelos úlcera gástrica induzida por etanol comprovaram que esse extrato apresentou atividade antiulcerogênica (108). Estudos subsequentes de mecanismo de ação protetora gástrica demonstraram o efeito do EB sobre a produção de muco e secreção ácida, comprovados em modelos de dosagem de muco e ligadura de piloro em ratos. A análise dos possíveis mecanismos de ação antissecretora do EB sugere uma ação antagonista sobre os receptores de gastrina e de acetilcolina agindo, possivelmente, sobre a via dos segundos mensageiros (113).

Finalmente, a avaliação de segurança do extrato bruto de *A. chica* foi realizada através do teste de toxicidade oral, em roedores, em doses repetidas, durante 28 dias ao final dos quais não foram evidenciados quaisquer sinais clínicos, anatomopatológicos, hematológicos ou bioquímicos de toxicidade (113).

Quanto à toxicidade, foi estudado o potencial mutagênico e genotóxico / antigenotóxico da fração clorofórmica do extrato das folhas de *A. chica*, envolvendo avaliações *in vitro*, com o teste da Salmonella, e *in vivo*, com a avaliação de micronúcleo em medula óssea de ratos, demonstrando que a fração não apresentou qualquer potencial mutagênico ou genotóxico além de proteger o DNA contra danos oxidativos *in vivo*, sugerindo que esta fração não representa riscos genéticos (114). Mafioleti (115) avaliou a toxicidade oral do extrato bruto de *A. chica* nas doses de 200 e 500 mg/Kg durante 30 dias sem alterações significantes nos parâmetros hematológicos, bioquímicos e histopatológicos. A avaliação citotóxica usando o método de Alamar Blue indicou baixa toxicidade celular.

Testes não clínicos realizados por nosso grupo de trabalho avaliando a eficácia do extrato bruto de *A. chica* em testes de mucosite do trato gastrointestinal e MO, provocados pelo 5-fluoracil em ratos e hamsters, demonstraram um aumento da sobrevivência dos animais tratados com o EB em

relação ao controle negativo, bem como a diminuição da diarreia e aumento do consumo de ração (116).

O estudo clínico, fase 1, para avaliar possíveis sinais de toxicidade do gel muco adesivo contendo extrato ativo de *A. chica* 2,5%, através de relatos descritos em um diário, somados a avaliação clínicas semanais, observou que não ocorreram eventos adversos relacionados ao uso do gel durante ou após a aplicação. Esses resultados, juntamente com a comprovação da sua capacidade cicatrizante contribuem para definição dos parâmetros de eficácia, segurança e reprodutibilidade( Dados não publicados).

## **2.OBJETIVO GERAL**

Identificar os desafios da implantação e gestão do estudo clínico fase II, com gel contendo 2,5% do extrato padronizado de *A. chica* para tratamento da mucosite oral, de pacientes com carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço, em tratamento quimioterápico com cisplatina ou carboplatina associado a radioterapia, comparando com laserterapia de baixa intensidade.

### **2.1.Objetivos Específicos**

- ✓ Elaborar o desenho experimental
- ✓ Submeter o projeto para avaliação do comitê de ética em pesquisa
- ✓ Produzir o extrato padronizado
- ✓ Produzir o gel fitoterápico
- ✓ Capacitação para manipular o laser
- ✓ Gestão da equipe multidisciplinar para viabilizar o estudo
- ✓ Acompanhar os casos novos no hospital de Clínicas/ Unicamp
- ✓ Recrutar os voluntários
- ✓ Acompanhar os voluntários do estudo
- ✓ Identificar os desafios da implantação do estudo clínico
- ✓ Analisar os resultados

### 3.METODOLOGIA

#### 3.1. Obtenção do Extrato Padronizado

O extrato padronizado de *A. chica* foi produzido na Divisão de Fitoquímica, do Centro Pluridisciplinar de Pesquisas Químicas, Biológicas e Agrícolas - CPQBA - Unicamp, sob supervisão da Profa. Dra Mary Ann Foglio. As folhas utilizadas para o preparo dos extratos foram originárias do Banco de Germoplasma, do acesso 06 (exsicata 1348, CPQBAUnicamp) do campo experimental do CPQBA.

Obtido em escala semi-industrial (Figura 5), com 15 kg de folhas secas e moídas de *A. chica* em coluna de aço inox com capacidade para 100 litros. O solvente extrator, consistiu de uma mistura de etanol/ H<sub>2</sub>O (70/30%) e ácido cítrico (Sinth) 0,3% (p/v) que foi adicionado para manter o pH ácido, evitando a degradação dos compostos, na proporção de 1/5(V/V). Foram realizadas três extrações de duas horas cada e o solvente foi eliminado utilizando vácuo em evaporadores rotativos Buchi (modelo R-215). A neutralização foi realizada com NH<sub>4</sub>OH até pH 5,5-6. Posteriormente foi submetido ao processo de secagem no Instituto de Tecnologia em Alimentos (ITAL), utilizando equipamento *spray dryer* sem fluxo de nitrogênio de capacidade de 50L por hora a temperatura 160°C (figura 6) .



**Figura 5:**Extração *A. chica* em escala semi-industrial



**Figura 6:** Secagem do extrato *A.chica* por *spray dryer* em escala semi-industrial

### 3.2. Gel de *A.chica* Hidroxietilcelulose Natrosol®

A manipulação dessa forma farmacêutica foi realizada na farmácia de manipulação Farmaco, acreditada pela ANVISA.

Utilizando gel base comercial (Led) lote19507, (Figura 7), para o preparo do gel de *A.chica* 2,5%, pesou-se extrato *A. chica* em um almofariz de porcelana, que foi homogeneizado com propilenoglicol utilizando uma espátula de plástico, adicionou-se o gel até completar 100% e novamente foi misturado até permanecer uma mistura homogênea. Os componentes e percentagens da concentração empregadas para a preparação do gel de Hidroxietilcelulose (Natrosol®) 2,5% estão descritos na Tabela 3.

A formulação foi envazada em bisnaga de alumínio de capacidade de 30 gramas sendo rotulada e mantida a temperatura entre -5 e 5°C.

**Tabela 3:** Composição da formulação do gel de Natrosol®.

Componente formulação	Função	(%) p/p
Extrato bruto <i>A. chica</i>	Ativo farmacológico	2,5
Natrosol®	base	85,0
Propilenoglicol	emoliente	2,5

**Figura 7:** Manipulação do gel *A. chica* 2,5% na farmácia de manipulação Fármaco

### 3.3. Estratégias do Estudo Clínico

#### 3.3.1. Local de Estudo

O estudo foi realizado no Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas (HC/ UNICAMP), um hospital terciário, universitário e de grande porte, localizado na cidade de Campinas, no interior do estado de São Paulo. O contato com os pacientes foi realizado no Ambulatório de Oncologia Clínica, aonde os pacientes iam para as consultas: médicas, com nutricionista, psicólogas, assistente social e equipe de farmácia clínica e no Ambulatório de Radioterapia, onde os pacientes realizaram as sessões de radioterapia.

### **3.3.2. Aspectos Éticos**

Este estudo e seu respectivo Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Anexo 1) foram aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisas da Faculdade de Ciências Médicas (FCM) da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP) (CAAE: 55933516.3.0000.5404.) (Anexo 2). O TCLE foi obtido de todos os pacientes do estudo antes da realização de qualquer procedimento.

### **3.3.3. Desenho do estudo**

Trata-se de um ensaio clínico randomizado, paralelo, prospectivo e aberto. Com duração de 22 meses (de Agosto de 2017 a Julho de 2019). Este protocolo foi publicado na revista BMJ Open (Anexo 3).

### **3.3.4. Critérios de Inclusão, exclusão e descontinuação**

#### **3.3.4.1. Critérios de Inclusão**

- ✓ Homens e mulheres com mais de 18 anos;
- ✓ Com diagnóstico de carcinoma de células escamosas da cabeça e pescoço;
- ✓ Com tumores de laringe, faringe e/ou cavidade oral;
- ✓ Que façam o tratamento de quimioterapia com cisplatina ou carboplatina, associada à radioterapia desenvolvendo sinais/sintomas precoces de mucosite oral;
- ✓ Que aceitaram participar da pesquisa e assinaram o TCLE.

#### **3.3.4.2. Critérios de Exclusão**

- ✓ Pacientes com tumor de outro tipo histológico que não carcinoma;
- ✓ Que foram tratados por outro esquema terapêutico;

- ✓ Portadores de tumor em nasofaringe;
- ✓ Aqueles com lesões ulcerativas ou infecções em cavidade oral antes do tratamento;
- ✓ Aqueles que fizeram outros tratamentos tópicos;
- ✓ Aqueles que se recusaram a participar do estudo.

#### **3.3.4.3. Descontinuação**

Foram descontinuados os pacientes que, embora incluídos no estudo:

- ✓ Desistiram de participar da pesquisa em qualquer momento durante o andamento do estudo;
- ✓ Não retornaram para consultas (óbito, por exemplo);
- ✓ Fizeram outro tipo tratamento para mucosite concomitante ao tratamento

#### **3.3.5. Recrutamento dos voluntários**

No dia de caso novo no Ambulatório de Oncologia Clínica (primeiro dia que o paciente foi ao serviço), o paciente foi consultado por um interno (aluno do 5º ano de medicina) que realizou a anamnese, estadiamento do tumor, checou exames prévios se existentes e determinou, juntamente com o docente responsável, o melhor tratamento antineoplásico para o paciente. Quando o indivíduo obedecia os critérios de inclusão era realizado contato com o mesmo e os acompanhantes a fim de obter dados pessoais para manter contato.

Esse contato era realizado periodicamente com o intuito de adquirir informações sobre o início do tratamento concomitante de quimioterapia e radioterapia, entretanto, o paciente só iniciava a quimioterapia, após a primeira sessão de radioterapia que por sua vez se iniciava somente após o fim do tratamento odontológico (o paciente necessitava realizar a exodontia para evitar a osteorradionecrose pós radiação) e da ordem de pacientes em espera, estabelecida de acordo com as prioridades do serviço de radioterapia.

Quando o indivíduo estava em tratamento e se queixava do aparecimento de alguma lesão na cavidade oral, era investigado se era

mucosite oral. Neste momento era realizado a apresentação do estudo clínico e o convite para participar do mesmo. Havendo o aceite, imediatamente se aplicava o TCLE, o questionário EQ-5D ( Anexo 4) e a EVA além de fazer registro com fotos antes de iniciar o tratamento da mucosite.

Posteriormente, efetuava-se a randomização deste participante voluntário que poderia ser do braço de gel *A.chica* ou laser de baixa potência. Os participantes randomizados para o braço de *A. chica* :

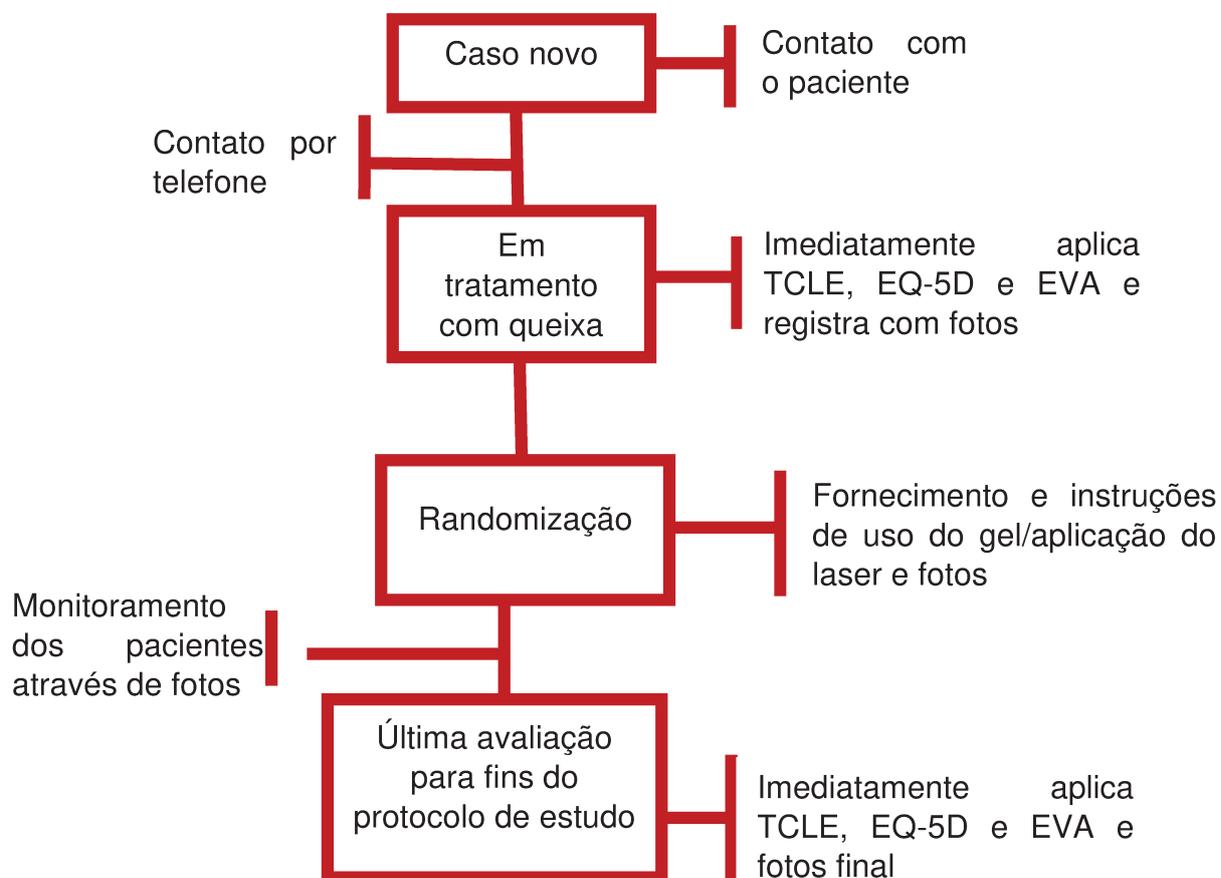
- ✓ Receberam tubos contendo 30g de gel *A. chica* 2,5%
- ✓ Instrução para aplicar o produto três vezes ao dia após a higiene oral
- ✓ Primeira aplicação foi realizada com supervisão do pesquisador
- ✓ Foram instruídos a não ingerir água e alimentos por um período de 20 minutos após a aplicação do gel
- ✓ Foram fotografados diariamente para avaliar o grau de mucosite, além de avaliar a intensidade de dor e medidas de lesões orais( exceto nos fins de semana e feriados)

Os participantes randomizados para o braço de laser de baixa potência:

- ✓ Receberam aplicação do laser de baixa potência na área afetada por 40 s com infravermelho 808 nm (exceto nos fins de semana, feriados e quando pararam a terapia por algum motivo de saúde)
- ✓ Foram fotografados diariamente para avaliar o grau de mucosite, além de avaliar a intensidade de dor e medidas de lesões orais (exceto nos fins de semana, feriados e quando pararam a terapia por algum motivo de saúde).

Os participantes voluntários eram monitorados diariamente (exceto nos fins de semana, feriados e quando pararam a terapia por algum motivo de saúde) presencialmente e através de fotos até o ultimo dia de tratamento para finalizar o protocolo do estudo onde também era aplicado o EQ-5D e a EVA e fotos finais.

Para melhor compreensão da metodologia de recrutamento descrita neste estudo, a Figura 8 ilustra em que tempo foram recrutados os voluntários.



**Figura 8.** Protocolo de recrutamento de voluntários no ambulatório de oncologia com pacientes com câncer de cabeça e pescoço. Legenda= M.O: Mucosite Oral; TCLE: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido; EQ-5D: *European Quality of Life 5-Dimensions*; EVA: Escala Visual Analógica.

### 3.3.6.Desfecho do Estudo

- ✓ Por se tratar de um estudo que ainda está em andamento, seu desfecho será avaliado pela observação da duração média de mucosite oral em dias, observado desde o início do tratamento da lesão até o final.
- ✓ Pela avaliação da intensidade de dor, utilizando a escala visual analógica (EVA) que consiste de uma linha de 10 cm, sem demarcações, contendo os números 0 (zero) e 10 (dez), respectivamente nas extremidades esquerda e direita. Onde os pacientes são instruídos a marcar com um traço vertical, sua sensibilidade dolorosa, sabendo que 0 significa nenhuma dor e 10 a pior dor possível. A distância medida entre o ponto 0 e a demarcação feita pelo voluntário será a intensidade da dor expressa em valor numérico. A EVA (Figura 9) pode ser considerada como método fidedigno e sensível na avaliação de dor crônica (78,117,118).



**Figura 9:** Escala Visual Analógica ( EVA)

- ✓ Avaliado pela qualidade de vida relacionada a saúde avaliado pelo questionário *European Quality of Life 5-Dimensions* (EQ-5D) que mede a auto percepção de saúde dos indivíduos, esse questionário é formado por duas partes, na primeira encontra-se um sistema descritivo que é composto por 5 dimensões: mobilidade, cuidados pessoais, atividades habituais, dor/mal estar, ansiedade/depressão, cada uma com 3 níveis de gravidade, gerando 243 estados de saúde (119). Na segunda parte, está a escala analógica visual, EQ-VAS, que fornece um valor do estado de saúde geral do avaliado e varia de 0 a 100, em que o 0 representa o

pior estado de saúde imaginável e 100 o melhor estado de saúde que se possa imaginar. (120,121)

- ✓ Posteriormente analisado por métodos estatísticos (teste t de Student, análise de variância)

## **4.RESULTADOS**

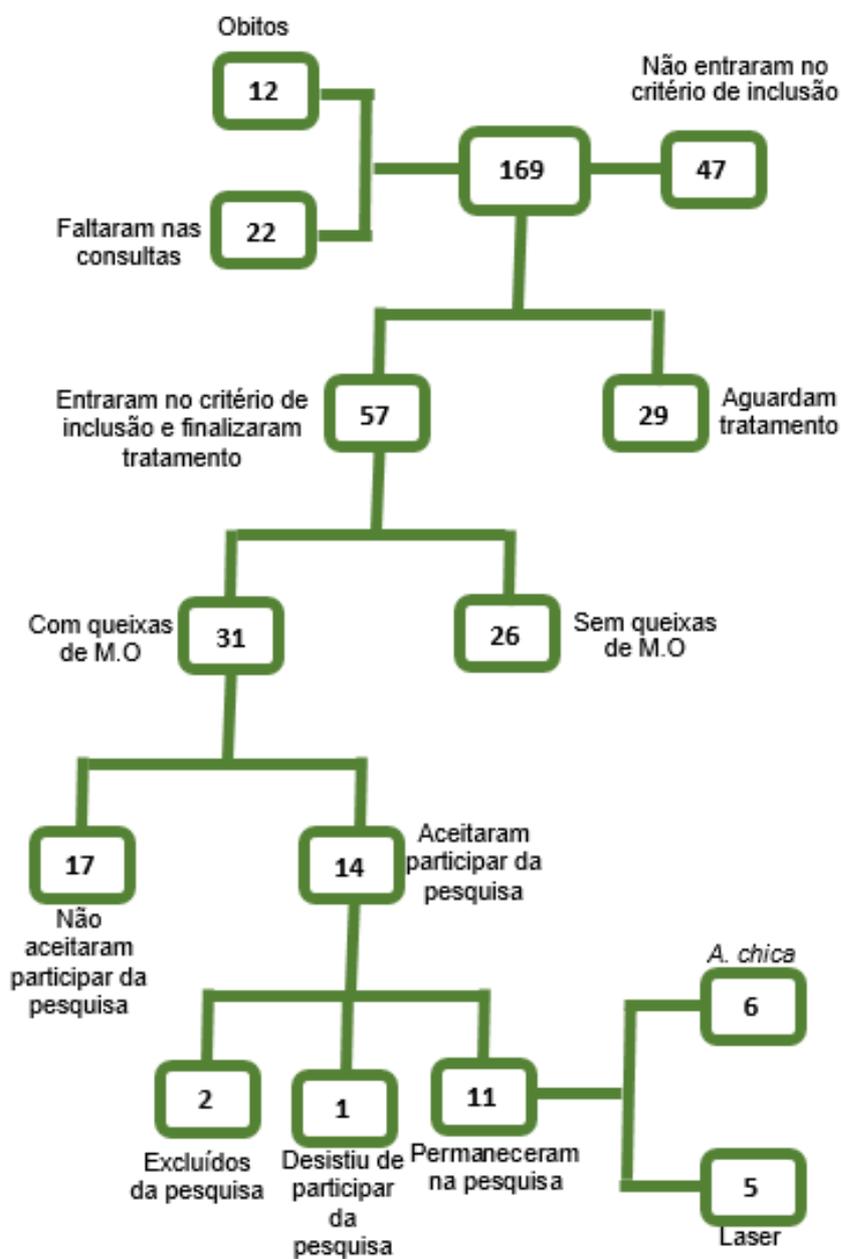
### **4.1. Controle de Qualidade do Produto**

O controle de qualidade do produto final envolveu análises microbiológicas, como também quantificação das antocianinas envolvidas na atividade cicatrizante, desenvolvido em outro trabalho (122). Métodos de espectrometria de massas foram utilizados para comparar o extrato qualitativamente com o padrão previamente estabelecido.

### **4.2. Recrutamento dos Voluntários**

De agosto de 2017 até maio de 2019 foram acompanhados 169 casos novos de câncer de cabeça e pescoço agendados no ambulatório de oncologia da Unicamp (figura 10). Desses, 47 casos não entraram no critério de inclusão para o estudo clínico fase II, 22 faltaram para as consultas agendadas, e 12 foram a óbito.

Até o momento 86 casos atenderam aos critérios de inclusão para o estudo clínico fase II. Desses, 29 casos aguardam para iniciar o tratamento de quimioterapia concomitante a radioterapia e 57 casos finalizaram o tratamento. Dentre os quais 26 relataram não ter queixas de mucosite oral e 31 se queixaram de mucosite oral, porém, 17 desses não aceitaram participar da pesquisa e 14 se queixaram de Mucosite oral e aceitaram participar da pesquisa, entre eles três foram excluídos, sendo que um desistiu do tratamento da lesão, enquanto os outros dois entraram no critério de exclusão durante o tratamento de mucosite oral, restando 11 participantes voluntários na pesquisa onde seis foram para o braço de *A. chica* (tabela 4) e cinco para o braço do laser ( tabela 5).



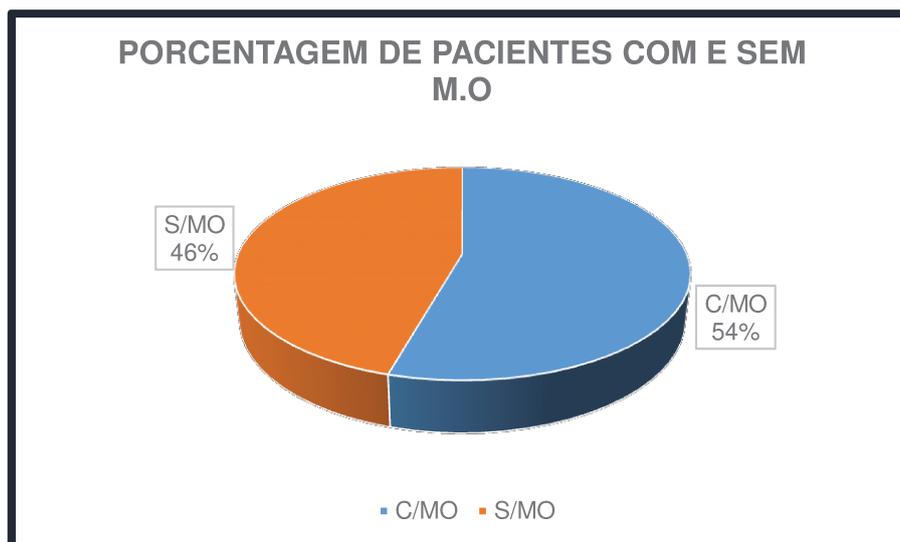
**Figura 10:** Fluxograma dos números de pacientes acompanhados no ambulatório de oncologia da UNICAMP de agosto de 2017 até maio de 2019 durante o processo de recrutamento de voluntários para o estudo clínico fase II do gel de *A.chica* 2,5%.

**Tabela 4:** Pacientes voluntários com mucosite oral tratados com gel de *A. chica* 2,5%, apresentando idade, tempo de cicatrização e Escala Visual Analógica de dor ( EVA) inicial e final

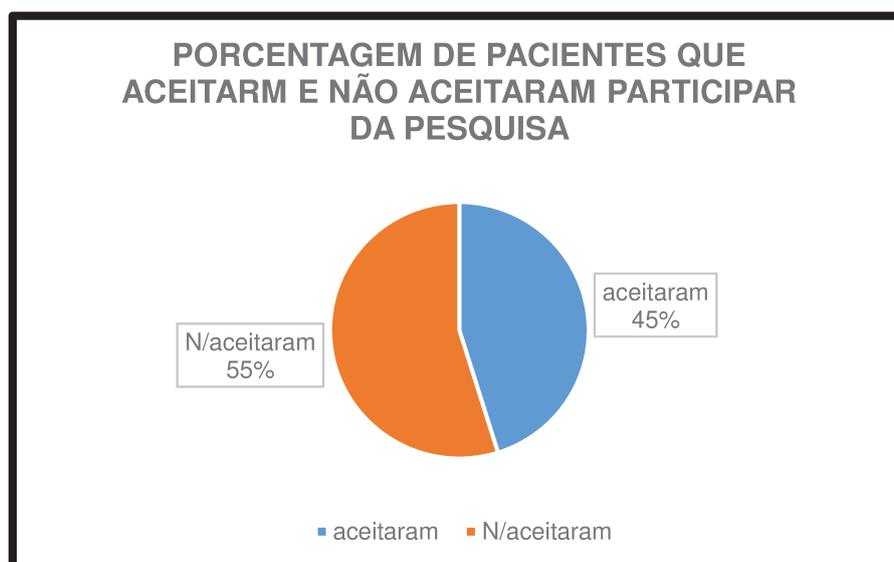
<b>Paciente</b>	<b>Idade ( anos)</b>	<b>Tempo (em dias) de cicatrização</b>	<b>EVA inicial</b>	<b>EVA final</b>
1	64	6	7	6
4	61	8	6	2
5	66	8	10	0
7	56	14	8	9
12	62	11	5	2
14	59	9	6	1

**Tabela 5:** Pacientes voluntários com mucosite oral tratados com Laser de baixa potência 780 nm, apresentando idade, tempo de cicatrização e Escala Visual Analógica de dor ( EVA) inicial e final

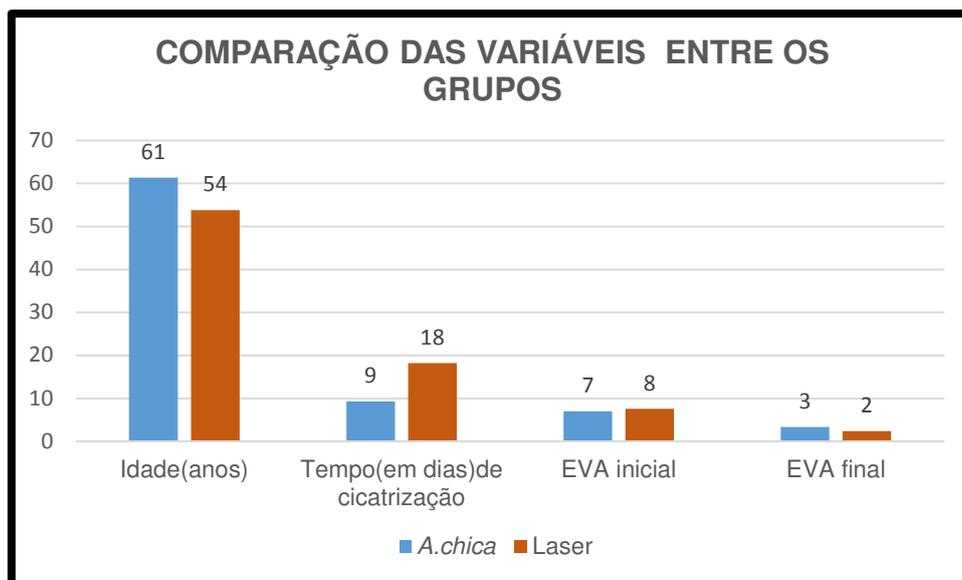
<b>Paciente</b>	<b>Idade (anos)</b>	<b>Tempo (em dias) de cicatrização</b>	<b>EVA inicial</b>	<b>Eva final</b>
2	54	17	5	3
6	65	25	9	0
8	58	15	7	5
11	50	14	10	1
13	42	20	7	3



**Gráfico 1:** Porcentagem de pacientes com câncer de cabeça e pescoço em tratamento no ambulatório de Oncologia e Radioterapia no Hospital de Clinicas da UNICAMP que se queixaram ou não de mucosite oral.



**Gráfico 2:** Porcentagem de pacientes com câncer de cabeça e pescoço em tratamento no ambulatório de Oncologia e Radioterapia no Hospital de Clinicas da UNICAMP que aceitaram ou não participar da pesquisa clinica Fase II.



**Gráfico 3:** comparação de pacientes com câncer de cabeça e pescoço em tratamento no ambulatório de Oncologia e Radioterapia no Hospital de Clinicas da UNICAMP dos dados entre os grupos tratados com gel de *A. chica* 2,5% e Laser de baixa intensidade.

## 5.DISCUSSÃO

Ao longo dos séculos, produtos de origem vegetal tem contribuído no tratamento de diversas doenças, tanto de forma tradicional, pelo fato do conhecimento das propriedades de determinada planta ter, passado de geração a geração, quanto pela utilização de espécies vegetais, como fonte de moléculas ativas (123).

É importante lembrar que dados de profissionais ligados a ANVISA relatam que os requisitos para a utilização da biodiversidade brasileira estão bem delineados, tanto para assuntos da legislação em saúde quanto na biodiversidade. Assim, cabe agora ao setor produtivo a dedicação para o desenvolvimento de novos produtos contendo plantas medicinais, valorizando especialmente a tradição de uso de espécies vegetais pela população brasileira. Além disso, o país tem uma grande população que está aberta ao uso de produtos naturais imediatamente. Por isso, os atores contribuem para o aumento do número de medicamentos a base de plantas licenciados no Brasil e, conseqüentemente, o mercado resultante de seu comércio se torna uma alternativa viável e frutífera para a indústria brasileira e para a população brasileira (123).

Estudos de produtos oriundos de plantas medicinais sobre segurança (toxicologia), farmacocinéticas, e especialmente em ensaios clínicos bem conduzidos são raros. Apesar da abundante biodiversidade brasileira e dos milhares de publicações acadêmicas sobre plantas em periódicos científicos internacionais revisados por pares, poucas patentes e medicamentos foram derivados desses estudos. Sem dúvida, grandes esforços devem ser feitos para melhorar o desenvolvimento do mercado de medicamentos derivados de plantas no Brasil, especialmente envolvendo a parceria entre a Academia e as empresas (124).

Foram descritos alguns obstáculos na inclusão dos produtos naturais no mercado, entre eles incluem a questão cultural; que passa por um longo processo de aceitação em países industrializados. Barreiras regulatórias; uma vez que as barreiras culturais foram superadas e o mercado está pronto para

receber um produto, as questões regulatórias têm de ser cumpridas tanto para matérias-primas ou produtos finais (125).

Neste sentido, as autoridades reguladoras exigem cada vez mais uma documentação pormenorizada sobre segurança, eficácia e estabilidade de medicamentos com base em compostos de origem natural, independentemente da natureza de serem drogas com ativos únicos ou complexos multiativos em fitoterápicos. Outro obstáculo citado é o científico; um dos problemas mais importantes é o fato de que há muito pouca informação científica sobre o potencial farmacológico de plantas neotropicais, em comparação com plantas medicinais de outras partes do mundo. Por último, mas não menos importante, as barreiras econômicas desempenham um papel importante neste campo. A questão fundamental neste sentido são os baixos níveis de investimentos diretos e tecnológicos das empresas locais que fornecem matérias-primas e produtos acabados de qualidade (125).

O interesse na espécie *Arrabidaea chica* se deve à planta apresentar interessantes atividades farmacológicas, sobretudo cicatrizante, comprovada em avaliações pré-clínicas (108). Assim, estudos de padronização da extração das antocianinas relacionadas com tais atividades foram desenvolvidos por nosso grupo em 2003, (FAPESP 03/09317-5), em parceria com a Empresa Natura Inovação e Tecnologia de Produtos Ltda.

Tais estudos foram realizados no CPQBA visando à domesticação e produção em larga escala de espécie vegetal *A. chica*, cujo corante vermelho tem potencial para ser introduzido em produtos cosméticos, substituindo corantes sintéticos utilizados. Nessa etapa do trabalho (07/52739-9) foram cultivados diferentes acessos da espécie, com o objetivo de selecionar uma variedade que produzisse um maior teor de pigmento em relação à biomassa. Estudos sazonais dos nove acessos aclimatados no campus experimental foram avaliados para os anos 2008, 2009 e 2010.

Observaram-se variações entre as amostras entre os meses e acesso durante o ano. Com os dados produzidos até 2010 foi possível determinar as condições necessárias para produzir extratos brutos enriquecidos nas agliconas livres, constatando que a atividade cicatrizante do extrato bruto de *A. chica* era proporcional ao aumento da aglicona carajiruna (m/z 299).

Posteriormente foi avaliado o desempenho de micro e nanopartículas contendo extratos padronizados de *Arrabidaea chica* Verlot em úlceras de mucosa e pele, em diferentes condições clínicas. Para isso foi produzidos extratos vegetais padronizados que permitiram na sequencia estudos em modelo experimental de mucosite em animais. Também foram desenvolvidos estudos de produção de partículas contendo extrato padronizado de *A. chica* encapsulada em micro e/ou nanopartículas lipídicas, poliméricas e suas misturas. Entre outras atividades que foram estudadas, anteriormente à proposta deste trabalho, estiveram a avaliação do extrato padronizado de *A. chica* sobre o crescimento de fibroblastos e queratinócitos humanos, a síntese de colágeno de fibroblastos humanos, o crescimento de fibroblastos e queratinócitos humanos influenciados por bisfosfonatos *in vitro*, a capacidade protetora do extrato micro e nano encapsulados em mucosite induzida quimioterapicamente em ratos, a capacidade cicatrizante em úlceras cutâneas, e a capacidade cicatrizante em úlceras cutâneas de animais diabéticos das partículas encapsuladas com extrato padronizado de *A. chica*, embasando dados para dar continuidade com estudos clínicos de Fase I e II.

O estudo clínico, fase 1, para avaliar possíveis sinais de toxicidade do gel muco adesivo contendo extrato ativo de *A. chica* 2,5%, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), CAAE: 41585115.8.0000.5404, recrutou vinte e quatro indivíduos saudáveis de forma voluntária no auditório do CPQBA-UNICAMP. Após a realização de exames clínicos (médico e odontológico) e laboratoriais, 20 voluntários, dentro dos critérios de inclusão, foram incluídos como participantes da pesquisa sendo 10 homens e 10 mulheres.

O estudo foi realizado durante 30 dias consecutivos, do tipo “aberto”, onde todos os indivíduos envolvidos tiveram conhecimento exato sobre os procedimentos a que estavam sendo submetidos. O gel foi dispensado aos voluntários a cada 10 dias, com a orientação de ser aplicado três vezes ao dia em 4 diferentes regiões da mucosa oral. Antes de cada aplicação os voluntários foram orientados a fazer higienização da boca e ingerir água ou alimento depois de 30 minutos da aplicação. Através de relatos descritos em um diário, somados a avaliação clínicas semanais, foi observado que não

ocorreram eventos adversos relacionados ao uso do gel durante ou após a aplicação.

Depois de 15 dias da finalização do uso, todos os voluntários repetiram os exames laboratoriais e clínicos, juntamente com o diário dos voluntários corroborando nenhum efeito adverso nos indivíduos. O relatório foi submetido a avaliação do CEP que aprovou o estudo de fase 1.

Após aprovação do relatório do estudo da Fase I, o projeto foi submetido para avaliação do comitê de ética em pesquisa. Após aprovação foi iniciado o estudo clínico fase II, seguindo as orientações do CEP em que todos os participantes recrutados assinaram o TCLE antes da realização de qualquer procedimento. O estudo foi realizado no ambulatório de oncologia Clínica e Radioterapia no Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas (HC/ UNICAMP).

Sabe-se que o recrutamento e permanência dos participantes na pesquisa são sérias preocupações metodológicas, pois influenciam a legitimidade dos achados, sendo especificamente importante para ensaios clínicos randomizados e estudos longitudinais. (126).

No ambulatório de oncologia da Unicamp são atendidos mensalmente cerca de cinco casos novos de câncer de cabeça e pescoço. Desta forma, foi estimado um prazo de aproximadamente 28 meses para duração do estudo. Porém, ao decorrer do trabalho surgiram vários desafios, criando obstáculos, principalmente a respeito do recrutamento.

Durante a captação dos voluntários, foram identificadas diversas dificuldades que inviabilizaram a inclusão de um número maior de participantes da pesquisa devido aos critérios de inclusão e exclusão do estudo.

Entre as intercorrências constatadas podemos citar alguns exemplos relevantes:

- 1-Pacientes de casos novos que não seguirem a terapia de platina concomitante a radioterapia;
- 2-Pacientes que faltavam nas consultas;
- 3-Aqueles participantes da pesquisa que faziam uso de outras terapias preventivas, como bochechos de chá de camomila (orientado no ambulatório de radioterapia);

- 4-Participantes ou familiares que se recusavam a participar da pesquisa;
- 5-Pacientes voluntários que foram internados em consequência de complicações das terapias convencionais de quimio/radio inviabilizando a participação no estudo;
- 6-Por se tratar de pacientes com doença em estadiamento avançado, muitos vão a óbito antes de iniciar o tratamento oncológico;
- 7-Reações adversas decorrentes do tratamento oncológicos ocasionando faltas ao ambulatório dificultando o acompanhamento dos participantes voluntários pela equipe do estudo clínico;
- 8-Outros eventos técnicos, como problemas de manutenção do equipamento de radioterapia, inviabilizando o comparecimento do participante voluntário no ambulatório para continuidade do tratamento e avaliação pela equipe responsável pelo estudo.

Embora a literatura afirme que pelo menos 80% dos pacientes com câncer de cabeça e pescoço que fazem quimioterapia concomitante a radioterapia apresentam Mucosite Oral, neste estudo apenas 54% dos pacientes que fizeram o tratamento oncológico até o fim se queixaram de MO (gráfico 1). Sugerimos que o número reduzido de casos se dá pelo fato de alguns pacientes recorrerem a terapias alternativas sugeridas no serviço de radioterapia. O bochecho com camomila (*Matricaria recutita*) tem sido adotado por alguns pacientes durante o tratamento radioterápico por ter demonstrado apresentar ação anti-inflamatória e cicatrizante.

Dos pacientes que se queixaram de mucosite oral, apenas 45% aceitaram participar do estudo clínico (Gráfico 2). Sugerimos que o grande número de recusas em participar da pesquisa está relacionada a insegurança do paciente em usar um produto desconhecido, sentindo-se como cobaia, conforme foi relatado algumas vezes pelos próprios pacientes do ambulatório. Também foi observado pela equipe do estudo o receio de serem randomizados para o braço do laser por associarem essa intervenção ao tratamento radioterapia que lhes causam fobia. Esses sentimentos podem estar relacionados ao estado fragilizado do paciente ocasionado pelo tratamento

oncológico, estado psicológico e por se tratar de pessoas com carência de informação.

Dados da literatura descrevem que apenas um em cada vinte pacientes recrutados neste tipo de estudo fornecem resultados que podem ser relatados pós-estudos clínicos, tendo a etapa de recrutamento como um dos obstáculos (126).

Dos 14 voluntários que aceitaram participar da pesquisa, três foram excluídos, sendo que um informou sua desistência e outros dois entraram nos critérios de exclusão. Um destes foi porque fez outro tratamento para mucosite oral concomitante ao tratamento que lhe foi oferecido, de acordo com a randomização. Para o outro faltou profissional qualificado no momento demandado para aplicação do tratamento.

Ao analisar os dados obtidos dos voluntários que participaram da pesquisa até a cicatrização da lesão observamos que a média de idade do grupo *A.chica* foi de 61 anos e do grupo tratado com laser foi de 54 anos. Quando avaliamos o tempo de cicatrização observamos que o grupo de *A.chica* demorou em média 9 dias para ser observada, enquanto o grupo laser demorou em média 18 dias para alcançar a cicatrização. Comparando os dados de intensidade de dor, os pacientes tratados com gel *A.chica* 2,5% referiam no início do tratamento da mucosite em média dor com intensidade 7 e no final do tratamento dor com intensidade 3. Enquanto os pacientes tratados com laser relataram dor com intensidade 8 no início do tratamento da mucosite oral e no final do tratamento dor com intensidade 2 ( gráfico 3).

O grupo tratado com gel *A.chica* 2,5% teve a comodidade de levar o produto consigo fazendo uso do mesmo na sua residência. O participante voluntário desse braço de randomização era orientado a usa-lo 3 vezes ao dia diariamente até a cicatrização. Para garantir uma comparação coerente, ambos os tratamentos foram estipulados a serem aplicados por até 2 semanas. Porém, o grupo tratado com laser de baixa intensidade recebia o tratamento no hospital minutos antes ou depois da sessão de radioterapia que acontecia de segunda a sexta-feira em horário agendado. Ocorreram inúmeras faltas devido

aos efeitos adversos ocasionado pelo tratamento antineoplásico fazendo com que o paciente ficasse em casa para se recuperar e depois dar continuidade ao tratamento oncológico; o aparelho de radioterapia encontrava-se inoperante em varios momentos pois necessitava de manutenção; houve vários feriados neste período não havendo atendimento ao paciente no ambulatório de radioterapia.

Esse grupo teve o inconveniente de ter ficado sem receber o tratamento da mucosite oral diariamente conforme descrito no protocolo de estudo. Apesar do protocolo sugerir a aplicação em até duas semanas diariamente, por motivos éticos foi realizado o tratamento até observar a cicatrização da lesão. Uma das grandes dificuldades encontradas no estudo foi o grupo do braço randomizado para aplicação do laser de baixa intensidade sob demanda. Este grupo acarretou em incertezas quanto ao tempo do processo de cicatrização da mucosite oral considerando que nenhum dos pacientes desse grupo foi tratado em dias consecutivos conforme os motivos de inconveniência citados acima.

## **6.CONCLUSÃO**

Uma grande limitação na gestão e manutenção dos estudos clínicos de novos medicamentos fitoterápicos no SUS é superar as dificuldades envolvendo carência de financiamento para regulamenta-los e incentiva-los.

É necessário estimular maior interação entre academia e empresas para possibilitar o desenvolvimento de novos medicamentos além de uma equipe multiprofissional bem articulada para contribuir com a interdisciplinaridade necessária para o aprofundamento do estudo, bem como melhorar o processo de recrutamento durante o desenvolvimento do trabalho.

Os critérios de inclusão selecionados neste trabalho exclusivamente para paciente com câncer de cabeça e pescoço em tratamento com cisplatina ou carboplatina concomitante a radioterapia, limitou o recrutamento de voluntários com mucosite oral decorrente dos efeitos adversos de outros tratamentos oncológico e de outros tipos de câncer.

O principal fator que comprometeu o início do estudo foi à falta de comunicação ágil com o comitê de ética responsável pela autorização de estudo clínico para novos produtos.

Consideramos que maiores investimentos em estudos clínicos de medicamentos fitoterápicos para inclusão em tratamentos paliativos, poderão proporcionar economias nos gastos do SUS e promover uma boa qualidade de vida a pacientes debilitados.

No entanto, todas as dificuldades apresentadas, são importantes para dar continuidade ao estudo, uma vez que esse é o primeiro estudo clinico fase II envolvendo planta medicinal dentro da UNICAMP e o primeiro estudo clínico realizado por nosso grupo de pesquisa, abrindo caminho para novas iniciativas.

## 7.REFERÊNCIAS

1. [www.anvisa.gov.br](http://www.anvisa.gov.br). Acesso 16 de setembro 2019.
2. Neto, Flaviana Mantovani Avaliação crítica da pesquisa clínica no Brasil / Flaviana Mantovani Neto – 2001.
3. Hardman JG, Limbird LE, Gilman AG. Goodman & Gilman's. The Pharmacological basis of therapeutics. Québec: McGraw-Hill; 2001. Jaderson S. Lima, Denise de La Reza, Sérgio Teixeira, Cláudia Costa; Pesquisa clínica: fundamentos, aspectos éticos e perspectivas. Revista da SOCERJ - Out/Nov/Dez 2003)
4. [www.anvisa.gov.br](http://www.anvisa.gov.br). Guia para a condução de estudos não clínicos de toxicologia e segurança farmacológica necessários ao desenvolvimento de medicamentos. Versão 2 de janeiro 2013
5. World Health Organization. Acessível: [p://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/](http://p://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/). Acesso junho ( 2019).
6. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Estimativa 2018: incidência de câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Coordenação de Prevenção e Vigilância. – Rio de Janeiro: INCA, (2017).
7. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. Cell. 144(5):646-74 ( 2011).
8. TSHERING VOGEL, D. W.; THOENY, H. C. Cross-sectional imaging in cancers of the head and neck: how we review and report. Cancer Imaging, v.16, n.20, p.1-15, (2016).
9. Mendenhall WM, Rigs CE, Cassisi NJ. Treatment of head and neck cancers. In: De Vita VT, Hellman, S, Rosenberg SA. Devita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, (2005).

10. Dedivitis RA, França CM, Mafra ACB, Guimarães FT, Guimarães AV. Características clínico-epidemiológicas no carcinoma espinocelular de boca e orofaringe. Rev Bras Otorrinolaringol. 70(1):35-40 (2004).
11. Campana, I. G.; Goiato, M. C. Tumores de cabeça e pescoço: epidemiologia, fatores de risco, diagnóstico e tratamento. Revista Odontológica de Araçatuba. v 34(1) 20-26,. (2013).
12. Parkar S.M; Shah M.N. A relationship between quality-of-life and head and neck cancer: A systemic review. South Asian Journal of Cancer. 4(4):179-182 (2015).
13. Lambert R; Sauvaget C; de Camargo C.M; Sankaranarayanan R. Epidemiology of cancer from the oral cavity and oropharynx. Eur J Gastroenterol Hepatol, 23, 633-41 (2011).
14. Ferlay, J. Et Al. Globocan , cancer incidence and mortality worldwide. Lyon, France: IARC, 2013. (IARC CancerBase,). Disponível em: <<http://globocan.iarc>.
15. Petti, S; Scully C. Determinants of oral cancer at the national level: just a question of smoking and alcohol drinking prevalence? Odontology, Tokyo, 98(2) 144-152, (2010).
16. Simard E.P; Torre L.A; Jemal A. International trends in head and neck cancer incidence rates: differences by country, sex and anatomic site. Oral Oncol, 50, 387-403(2014).
17. Franceschi S; Talamini R; Baria S; Barón A.E; Negri E; Bidoli E; et al. Smoking and drinking in relation to cancers of the oral cavity, pharynx, larynx and esophagus in Northern Italy. Cancer Res. 50(20):6502-7 (1990).
18. Dobrossy L. Epidemiology of head and neck cancer: magnitude of the problem. Cancer Metastasis Rev. 24(1):9-17 (2005).
19. Choi S; Myers J.N. Molecular pathogenesis of oral squamous cell carcinoma: implications for therapy. Review. Erratum J Dent Res. 87(2):191 (2008).
20. Aupérin A; Hill C. Épidémiologie des Carcinomes des Voies Aérodigestives Supérieures. Cancer Radiothér. 9(1):1-7(2005).

21. Doll R; Peto R; Boreham J; Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 50 years` observations on male British doctors. *BJM*. 328(3):1519-33(2004).
22. Boccia S; Cadoni G; Sayed-Tabatabaei F.A; Volante M; Arzani D; De Lauretis A; et al. CYP1A1, CYP2E1, GSTM1, GSTT1, EPHX1 exons 3 and 4, and NAT2 polymorphisms, smoking, consumption of alcohol and fruit and vegetables and risk of head and neck cancer. *J Cancer Res Clin Oncol*. 134(1):93-100 (2008).
23. Carton M; Menvielle G; Cyr D; Sanchez M; Pilorget C; Guizard A.V; Stücker I; Luce D. Occupational exposure to flour dust and the risk of head and neck câncer. *American Journal Industrial Medicine* 6(10) (2018).
24. Gustavsson P, Jakobsson R, Johansson H, Lewin F, Norrel S, Rutkvist LE. Occupational exposures and squamous cell carcinoma of the oral cavity, pharynx, larynx and oesophagus: a case-control in Sweden. *Occup Environ Med*. 55(6):393-400 (1998).
25. Coglianò V.J; Grosse Y; Baan R.A; Straif K; Secretan M.B, El Ghissassi F. Meeting Report: Summary of IARC Monographs on Formaldehyde, 2-Butoxyethanol, and 1-tertButoxy-2-Propanol. *Environ Health Perspect*. 113(9):1205-8 (2005).
26. Laforest L; Luce D; Goldberg P; Begin D; Gerin M; Demers P.A, et al. Laryngeal and hypopharyngeal cancers and occupational exposure to formaldehyde and various dusts: a case-control study in France. *Occup Environ Med*. 57(11):767-73 (2000).
27. Shangina O; Brennan P; Szeszenia-Dabrowska N; Mates D; Fabianova E; Fletcher T. et al. Occupational exposure and laryngeal and hypopharyngeal cancer risk in central and eastern Europe. *Am J Epidemiol*. 164(4):367-375 (2006).
28. Dietz A; Ramroth H; Urban T; Ahrens W; Becher H. Exposure to cement dust, related occupational groups and laryngeal cancer risk: results of a population based case-control study. *Int J Cancer*. 108(6):907-11 (2004).

29. Elci O.C; Akpınar-Elci M. Occupational exposures and laryngeal cancer among nonsmoking and non-drinking men. *Int J Occup Environ Health*.15(4):370-3 (2009).
- 30- D'Souza G; Westra W.H; Wang S.J.MD et al. Differences in the Prevalence of Human Papillomavirus (HPV) in Head and Neck Squamous Cell Cancers by Sex, Race, Anatomic Tumor Site, and HPV Detection Method. *JAMA Oncol.*;3(2):169-177 (2017).
31. Chu E; McGowan M; Elfiky A; Kang S.P; Harrold L.J; et al. Chemotherapeutic and Biologic Drugs. In: Chu E, DeVita VT. *Physician's Cancer Chemotherapy Drug Manual 2013*. Massachusetts:Jones and Bartlett Publishers. p.94-8 ( 2013).
32. Lassen P; Lacas B; Pignon J.P; Trotti A; Zackrisson B; Zhang Q; Overgaard J; Blanchard P;MARCH Collaborative Group. Prognostic impact of HPV-associated p16-expression and smoking status on outcomes following radiotherapy for oropharyngeal cancer: The MARCH-HPV Project. *Radiotherapy and Oncology* 126(1), 107-1015 (2018).
33. Byun S.S; Kim S.W; Choi H; Lee C; Lee E. Augmentation of cisplatin sensitivity in cisplatin-resistant human bladder cancer cells by modulating glutathione concentrations and glutathione-related enzyme activities. *BJU Int*.95(7):1086-90 (2005).
34. Nishimura T; Newkirk K; Sessions R.B; Andrews P.A; Trock B.J; Rasmussen A.A; et al. Immunohistochemical staining for glutathione S-transferase predicts response to platinum-based chemotherapy in head and neck cancer. *Clin Cancer Res*. 2(11):1859-65 (1996).
35. Satoh T; Nishida M; Tsunoda H; Kubo T. Expression of glutathione S-transferase pi (GST-pi) in human malignant ovarian tumors. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 96(2):202-8 (2001).
36. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. TNM: classificação de tumores malignos/ traduzido por Ana Lúcia Amaral Eisenberg. 6. ed. - Rio de Janeiro: INCA, 254 (2004)
37. Instituto Nacional De Câncer José Alencar Gomes Da Silva. Coordenação Geral de Ações Estratégicas. Coordenação de Educação. ABC do câncer:

abordagens básicas para o controle do câncer / Instituto Nacional de Câncer. Rio de Janeiro: INCA, 128 (2011)

38. Bourhis J; Amand C; Pignon J.P. Update of MACH-NC (Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer) database focused on concomitant chemoradiotherapy. *J Clin Oncol.* 22:5505(2004).

39. Adelstein D.J; Li Y; Adams G.L; Wagner Jr .H; Kish J.A; Ensley J.F; et al. An Intergroup phase III comparison of standard radiation therapy and two schedules of concurrent chemoradiotherapy in patients with unresectable squamous cell head an neck cancer. *J Clin Oncol.* 21(1):92-8 (2003).

40. Rosenthal D.I; Ang K.K. Altered radiation therapy fractionation, chemoradiation, and patient selection for the treatment of head and neck squamous carcinoma. *Semin Radiat Oncol.*14(2):153-66 (2004).

41. Corvò R. Evidence-based radiation oncology in head and neck squamous cell carcinoma. *Radiother Oncol.* 85(1):156-70(2007).

42. Rang H.P; Dale M.M; Ritter J.M; Flower R.J. Rang & Dale Farmacologia. Rio de Janeiro:Elsevier, 724-25 (2007).

43. Connors T.A; Jones M; Ross W.C.J; Braddock P.D; Khokhar A.R; Tobe M.L. New platinum complexes with antitumour activity. *Chem Biol Interactions.*5(6):415-24 (1972).

44. Braddock P.D; Connors T.A; Jones M; Khokhar A.R; Melzack D.H; Tobe M.L. Structure and activity relationships of platinum complexes with anti-tumour activity. *Chem. Biol. Interactions.* 11(3):145-61.(1975).

45. Chen S.J.; Kuo C.C; Pan H.Y; Tsou T.C; Yeh S.C; Chang J.Y. Mechanistic basis of a combination D-penicillamine and platinum drugs synergistically inhibits tumor growth in oxaliplatin-resistant human cervical cancer cells in vitro and in vivo. *Biochemical Pharmacology.*95(1):28-37(2015).

46. Daley-Yates P.T; Mcbrien D.C.H. The inhibition of renal ATPase by cisplatin and some biotransformation products. *Chem Biol Interact.*40(3):325-34(1982).

47. Uozomi U; Litterest C.L. The effect of cisplatin on renal ATPase activity in vivo and in vitro. *Cancer Chemother Pharmacol.*15(2):93-6 (1985).

48. De Conti R.C; Toftness B.R; Lange R.C; Creasey W.A. Clinical and pharmacological studies with cis-diamminedichloroplatinum (II). *Cancer Res.* 33(6):1310-15 (1973).
49. Smith H.S; Taylor D.M. Distribution and retention of the antitumor agent  $^{195m}\text{Pt}$ -cisdichlorodiammine platinum (II) in man. *J Nucl Med.*15(5):349-51. (1974).
50. Stewart D.J; Benjamin R.S; Luna M; Feun L; Caprioli R; Seifert W; et al. Human tissue distribution of platinum after cis-diamminedichloroplatinum. *Cancer Chemother Pharmacol.* 10(1):51-4 (1982).
51. Thompson Micromedex (banco de dados). Acessível: [www.micromedex.com](http://www.micromedex.com).
52. Jacobs C; Kalman S.M; Tretton M; Weiner M.W. Renal handling of cisdiamminedichloroplatinum(II). *Cancer Treat Rep.*64(12):1223-6 (1980).
53. Vermorken J.B; van der Vijgh W.J; Klein I; Gall H.E; Pinedo H.M. Pharmacokinetics of free platinum species following rapid, 3-hr and 24-hr infusions of cisdiamminedichloroplatinum (II) and its therapeutic implications. *Eur J Cancer Clin Oncol.* 18(11):1069-74 (1982).
54. BC Cancer Agency Cancer Drug Manual©. Monografia da Cisplatina. Acessível: [http://www.bccancer.bc.ca/NR/rdonlyres/DCC88F7EEDF84340A63A932144D9E282/45159/Cisplatinmonograph\\_30Sept08\\_RW1.pdf](http://www.bccancer.bc.ca/NR/rdonlyres/DCC88F7EEDF84340A63A932144D9E282/45159/Cisplatinmonograph_30Sept08_RW1.pdf).
55. Qiu L; Lv G.C; Guo L.B; Chen L.P; Luo S.N; Zou M.F; et al. Synthesis, crystal structure and antitumor effect of a novel copper(II) complex bearing zoledronic acid derivative. *European Journal of Medicinal Chemistry.*89:42-50 (2015).
56. Salmonm, S.E. Em *Farmacología Básica & Clínica*, Katzung, B.G., ed.; Guanabara Koogan S.A.: Rio de Janeiro, 629-655(1998).
57. Brabec V; Kasparkova J. Modifications of DNA by platinum complexes. Relation to resistance of tumors to platinum antitumor drugs. *Drug Resist Updat.* 8(3):131-46 (2005).

58. Hah, S.S; Stivers, K.M; De Vere White R.W; Henderson, P.T. Kinetics of carboplatin-DNA binding in genomic DNA and bladder cancer cells as determined by accelerator mass spectrometry. *Chem. Res. Toxicol.*, 19.622-626, (2006).
59. Strojan, P. et al. Treatment of late sequelae after radiotherapy for head and neck cancer. *Cancer Treatment Reviews*, v.59, p.79–92 (2017).
60. Mendenhall W.M; Werning, J.W; Pfister, D.G. Treatment of head and neck cancers. In: De Vita, V. T.; Lawrence, T. S.; Rosemberg, S. A. *Cancer: Principles & Practice of Oncology*. 9ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 729-780 (2011).
61. Rolim A. E. H; Costa L. J; Ramalho L.M. Repercussões da radioterapia na região orofacial e seu tratamento. *Radiol Bras*, v.44, n.6, p.388–95 (2011)
62. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Regulação, Avaliação e Controle. Coordenação Geral de Sistemas de Informação. Manual de bases técnicas da oncologia – SIA/SUS – Sistema de informações ambulatoriais. 21. ed. – Brasília, 135 (2015).
63. Vinés, E. et al . Manejo del cáncer de cabeza y cuello: ¿Radioterapia a quién, cuándo y por qué?. *Rev. Otorrinolaringol. Cir. Cabeza Cuello*, v.77, n.1, p.81-90 (2017).
64. Sonis S.T; Oster G; Fuchs H; Bellm L; Bradford W.Z; Edeslberg J; et al. Oral mucositis and the clinical and economic outcomes of hematopoietic stem-cell transplantation. *J Clin Oncology* 19(8): 2001-2005 (2001).
65. Rubenstein E.B; Peterson D.E; Schubert M; et al. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of cancer therapy-induced oral and gastrointestinal mucositis. *Cancer*. May; 100(9 suppl): 2026-46 (2004).
- 66.Lalla R.V; Bowen J; Barasch A; Elting L; Epstein J; Keefe D.M; et al. MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. *Cancer*.120(10):1453-1461 (2014)
- 67.Sonis S.T. New thoughts on the initiation of mucositis. *Oral Diseases* 16, 597–600 (2010).
68. Eilers, J.; Harris, D.; Henry, K.; Johnson, L.A. Evidence-based interventions for cancer treatment-related mucositis: Putting evidence into practice. *Clin. J. Oncol. Nurs.* 18, 80–96(2014).
69. McGuire D.B; Correa M.E.P; Johnson J; Wienandts P. The role of basic oral care and good clinical practice principles in the management of oral mucositis. *Support. Care Cancer*, 14, 541–547 (2006)

70. Rampini, M.P.; Ferreira, E.M.S.; Ferreira, C.G.; et al Utilização da terapia com laser de Baixa potência para prevenção da mucosite oral: revisão da literatura. Ver. Bras. Cancerol. 55(1)5968, 2009.
71. Schubert M.M; Correa M.E. Oral graft-versus-host disease. Dent Clin North Am.52(1):79-109 (2008).
72. Sanz M; Beighton D; Curtis M.A; Cury J A; Dige I; Dommisch H; Zaura E. Role of microbial biofilms in the maintenance of oral health and in the development of dental caries and periodontal diseases. Consensus report of group 1 of the Joint EFP/ORCA workshop on the boundaries between caries and periodontal disease. Journal of Clinical Periodontology, 44(18), 5–11. (2017).
73. Stone R; Fliedner MC; Smiet ACM. Management of oral mucositis in patients with cancer. Eur J Oncol Nurs.9:524-32( 2005).
74. Eilers J; Epstein JB. Assessment and measurement of oral mucositis. Semin Oncol Nurs.20(1):22-29(2004).
75. Porock D; Nikoletti S; Cameron F. The relationship between factors that impair wound healing and the severity of acute radiation skin and mucosal toxicities in head and neck cancer. Cancer Nurs.27(1):71-78(2004).
76. Eilers J.M. Prevention and Management of Oral Mucositis in Patients With Cancer. Seminars in Oncology Nursing, 23: 201- 212 (2007).
77. Jensen M.P; Karoly P; Braver S. The measurement of clinical pain intensity: a comparasion of six methods. Pain; 27: 117-126(1986).
78. Alghadir, A.H; Anwer, S; Iqbal, A; Iqbal, Z.A;. Test-retest reliability, validity, and minimum detectable change of visual analog, numerical rating, and verbal rating scales for measurement of osteoarthritic knee pain. J. Pain Res. 11, 851–856 (2018)
79. Albuquerque I.L.S; Camargo T.C. Prevenção e tratamento da mucosite oral induzida por radioterapia: revisão da literatura. Ver. Bras. Cancerol. 53(2):155-209 (2007).
80. Gomes V.T.S; Gomes R.N.S.R; Gomes M.S; Lago J.W.M; Nicolau R.A. Effects of *Matricaria Recutita* (L.) in the Treatment of Oral Mucositis. ScientificWorldJournal. (2018).
81. Cabrera-Jaime S, Martínez C, Ferro-García T, Giner-Boya P, Icart-Isern T, Estrada-Masllorens JM, Fernández-Ortega P. Efficacy of *Plantago major*,

chlorhexidine 0.12% and sodium bicarbonate 5% solution in the treatment of oral mucositis in cancer patients with solid tumour: A feasibility randomised triple-blind phase III clinical trial. *Eur J Oncol Nurs.* 32:40-47 (2018).

82. Gondim F.M; Gomes I; Firmino, F. Prevenção e tratamento da mucosite oral. *Ren Enf.*18(1):67-74(2009).

83 Cullen L; Baumler S; Farrington M; Dawson C; Folkmann P; Brenner L. Oral Care for Head and Neck Cancer Symptom Management. *AJN, Am J Nurs.*118(1):1 (2017).

84. Nicolatou-Galitis O; Sarri T; Bowen J; Di Palma M; Kouloulis V.E; Niscola P. Systematic review of amisfostine for the management of oral mucositis in cancer patients. *Support Care Cancer.*21:257-364(2017).

85. Maria O.M; Eliopoulos N; Muanza T. Radiation-Induced Oral Mucositis. *Frontiers in Oncology.*7(89) (2017).

86. Charalambous M; Raftopoulos V; Paikousis L; Katodritis N; Lambrinou E; Vomvas D; Georgiou M; Charalambous A. The effect of the use of thyme honey in minimizing radiation - induced oral mucositis in head and neck cancer patients: A randomized controlled trial. *Eur J Oncol Nurs.* 34:89-97 (2018).

87. Kuo C.C; Wang R.H; Wang H.H; Li C.H. Meta-analysis of randomized controlled trials of the efficacy of propolis mouthwash in cancer therapy-induced oral mucositis. *Support Care Cancer.* 26(12):4001-4009 (2018).

88. Ramsay E.I, Rao S , Lal Madathil d , Sanath . Hegde, Manjeshwar P. Baliga-Rao, Thomas George , Manjeshwar S. Baliga. Honey in oral health and care: A mini review. *Journal of Oral Biosciences* 61,32–36(2019).

89. Bockel S; Vallard A; Lévy A; François S; Bourdis M; Le Gallic C; Riccobono D; Annede P; Drouet M; Tao Y; Blanchard P; Deutsch É; Magné N; Chargari C. Pharmacological modulation of radiation-induced oral mucosal complications. *Cancer Radiother.*22(5):429-437(2018).

90. Rothwell B.R; Spektor W.S. Palliation of radiation-related mucositis. *Spec Care Dentist.*10: 21–25.(1990).

91. Lopes C.O; Mas J.R.I; Zângaro R. A. Low level laser therapy in the prevention of radiotherapy-induced xerostomia and oral mucositis. *Radiol. Brás.*;39(2):131-136(2006).
92. Bensadoun R.J. Photobiomodulation or low-level laser therapy in the management of cancer therapy-induced mucositis, dermatitis and lymphedema. *Curr Opin Oncol.* 30(4):226-232 (2018).
93. Neto A.E.M; Westphalen F.H. Efetividade profilática e terapêutica do laser de baixa intensidade na mucosite bucal em pacientes submetidos ao tratamento do câncer. *RFO* 18(2) 246-253 ( 2013).
94. Bjordal J.M; Bensadoun R.J; Tuner J; Frig, L; Gjerd K; Lopes-Martins R.AB. A systematic review with meta-analysis of the effect of low-level laser therapy (LLLT) in cancer therapy-induced oral mucositis. *Support Care Cancer* 19:1069-1077( 2011).
95. Gomes VTS, Nonato Silva Gomes R, Gomes MS, Joaquim WM, Lago EC, Nicolau RA. Effects of *Matricaria Recutita* (L.) in the Treatment of Oral Mucositis. *ScientificWorldJournal*(2018).
96. Khurana H; Pandey R.K; Saksena A.K; Kumar, A. Na evaluation of vitamin E and pycogenol in children suffering oral mucositis during cancer chemotherapy. *Oral Disease* 19:456-464( 2013).
97. Brasil, 2009 Relação Nacional de Plantas Medicinais de interesse ao SUS (Renuis), acesso em 18 de junho de 2019 em <http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/RENISUS.pdf>
98. Taffarello D; Jorge M.P; Sousa I.O; Duarte M. C. T; Figueira G. M, Queiroz N.C.A; Rodrigues R. A.F; Carvalho J. E; Ruiz A.L. T. G.e Foglio M. A. Atividade de Extratos de *Arrabidaea Chica* (Humb. & Bonpl.) Verlot Obtidos por Processos Biotecnológicos sobre a Proliferação de Fibroblastos e Células Tumerais Humanas. *Química Nova*, 36(3):431-436 (2013).
99. Harborne J. B; Williams C.A. Anthocyanins and other flavonoids. *Natural Product Report*, 18: 310–333 (2001).

100. Takemura, O. S.; Iinuma, M; Tosa H; Miguel O.G; Moreira E.A; Nozawa Y.A. Flavone from leaves of *Arrabidaea chica* f. *cuprea*. *Phytochemistry*, 38 (5), 1299-1300(1995).
101. Zorn B; Garcia-Piñeres A.J; Castro V; Murillo R; Mora G; Merfort I. 3-Desoxyanthocyanidins from *Arrabidaea chica*. *Phytochemistry* 56: 831–835. (2001).
102. Devia B; Llabres G; Wouters J; Dupont L; Escribano-Bailon M.T; Pascual-Teresa S; Angenot L; Tits M. New 3-Desoxyanthocyanidins from Leaves of *Arrabidaea chica*. *Phytochem. Anal*, 13: 114–120 (2002).
103. Alcerito T; Barbo F.E; Negri G; Santos D.Y.A; Meda C.I; Youn M.C.M; Chávez D; Blatt C.T.T. Foliar epicuticular wax of *Arrabidaea brachypoda*: flavonoids and antifungal activity. *Biochemical and Systematics Ecology*, 30: 677-683 (2002).
104. Pauletti P.M; Castro-Gamboa I; Silva D.H.S; Young M.C.M; Tomazela D.M; Eberlin M.N; Bolzani V.S. New antioxidant C-Glucosylxanthenes from stems of *Arrabidaea samyoides*. *Journal of Natural Products*, 66: 1384-1387 (2003).
105. Pina F; Melo M.J; Laia C.A.T; Parola A.J; Lima J.C. Chemistry and applications of flavylum compounds: a handful of colours. *Chem. Soc. Rev.* 41: 869-908(2012).
106. Höfling J.F; Anibal P.C; Obando-Pereda G.A; Peixoto I.A.T; Furletti V.F; Foglio M.A; Gonçalves . Antimicrobial potential of some plant extracts against *Candida* species. *Braz. J. Biol.* 70 (4): 1065-8(2010).
107. Oliveira P.A. Estudo da estabilidade e estabilização das antocianinas do bagaço de uva seibel [Dissertação]. Campinas: Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Engenharia de Alimentos (2001).
108. Jorge MP. Atividade cicatrizante do extrato bruto de *Arrabidaea chica* Verlot [Dissertação]. Campinas: Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas. (2008).
109. Aro A.A; Simões G.F; Esquisatto M.A.M; Foglio M.A; Carvalho J.E; Oliveira A.L.R; Gomes L; Pimentel E.R. *Arrabidaea chica* extract improves gait

recovery and changes collagen content during healing of the Achilles tendon. *Injury*. 44 (7): 884-92. (2013).

110. Dos Santos V.C; Longo T.B; Garcia A.L.H; Richter M.F; Guecheva T.N; Henriques J.A.P; Ferraz A.B.F; Picada J.N. Evaluation of the Mutagenicity and Genotoxicity of *Arrabidaea chica* Verlot (Bignoneaceae), an Amazon Plant with Medicinal Properties. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A*. 76: 381390(2013).

111. Sousa, I.M.O. Avaliação da estabilidade do Extrato seco e formulações de bases semi sólidas contend *Arrabidaea chica* Verlot, para uso em cicatrização. Dissertação de Mestrado Instituto de Biologia. (2013)

112. Ferre-Souza, V.S.,. Preparação e Caracterização de Micro e Nanopartículas de Ácido Hialurônico com Encapsulação do Extrato Bruto Vegetal da *Arrabidaea chica* (Humb. & Bonpl.) Verlot para Aplicações Farmacêuticas e Cosméticas. Tese de Doutorado. Faculdade de Engenharia Química da Universidade Estadual de Campinas 145 pgs(2012).

113. Jorge, M. P. Atividade cicatrizante de microencapsulados de extrato bruto etanólico obtido de *Arrabidaea chica* (Humb. & Bonpl.) Verlot. Tese de Doutorado, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas. (2013).

114. Santos V.C; Longo T.B; Garcia A.L.H;Richter M.F.R; Guecheva T.N; Henriques J.A.P; Ferraz A.B.F; Picada J.N. Evaluation of the Mutagenicity and Genotoxicity of *Arrabidaea chica* Verlot (Bignoneaceae), an Amazon Plant with Medicinal Properties. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A*, 76:381–390 (2013).

115. Mafioleti L; da Silva I.F; Colodel E.M.Jr; Flach A; Martins D.T.O. Evaluation of the toxicity and antimicrobial activity of hydroethanolic extract of *Arrabidaea chica* (Humb. & Bonpl.)B.Verl. *Journal of Ethnopharmacology*, 150:576–582, (2013).

116. Servat-Medina L. *Arrabidaea chica* Verlot: Formulações de liberação sustentada para aplicação em úlceras de mucosa e pele. Tese de Doutorado,

Faculdade de Odontologia de Piracicaba da Universidade Estadual de Campinas. (2014).

117. Joyce C.R; Zutshi D.W,; Hrubes V,; Mason R.M. Comparison of fixed interval and visual analogue scales for rating chronic pain. *Eur J Clin Pharmacol*; 14; 8: 415-420, (1975).

118. Juliana G. S; Fortunato M.S; Furtado L.F; de Assis H.J.Scales of pain in the critically ill patient: an integrative review. *Revista HUPE, Rio de Janeiro*,12(3):110-117(2013).

119. EuroQol--a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy*, v. 16, n. 3, p. 199-208, 1990. ISSN 0168-8510.

120. Brooks R; Rabin R; De Charro F. The measurement and valuation of health status using EQ-5D: A European perspective. Dordrecht, The Netherlands: Kluwer Academic Publishers, (2003).

121. Oemar M; Oppe M. Eq-5d-3l\_Userguide. V5.0 2013.

122. Sousa I.M.O. Estudo de biodisponibilidade preliminar de compostos fenólicos presentes na espécie *Arrabidaea chica* verlot.Data der defesa agendada para 15 de agosto 2019.

123. Carvalho A.C.B; Lanaa T.N; Perfeito J.P.S; Silveira D.; The Brazilian market of herbal medicinal products and the impacts of the new legislation on traditional medicines. *Journal of Ethnopharmacology* (2018).

124. Dutra R.C; Campos M.M; Santos A.R.S; Calixto J.B. Medicinal plants in Brazil: Pharmacological studies, drug Discovery, challengens and perpectives. *Pharmacological Research* 112 -4-29(2016).

125. Desmarchelier C. Neotropics and Natural Ingredients for Pharmaceuticals: Why isn't South American Biodiversity on the Crest of the Wave?. *Phyther. Res.* 24: 791–799 (2010)

126. Marins, Estratégias de recrutamento: Perspectivas e desafios. Curso de pesquisa Clínica, Outubro de 2016. Disponível em <https://institutocoi.org/>

## 8.ANEXOS

### Anexo 1: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

#### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

##### I. Título

Termo de consentimento livre e esclarecido a ser obtido de pacientes no estudo intitulado “*Arrabidaea chica* (Humb & Bonpl) Verlot: Avaliação Clínica de Formulações para Aplicação em Mucosite Oral em Pacientes com Carcinoma de Células Escamosas de Cabeça e Pescoço”.

Pesquisador Responsável: Dra. Michelle Pedroza Jorge e Mestranda Núbia de Cássia de Almeida Queiroz

**Número do CAAE:** 55933516.3.0000.5404 **Número do Parecer:** 3.249.386

##### II. Introdução

Você está sendo convidado a participar do estudo acima citado, a ser desenvolvido pelo ambulatório de Oncologia Clínica do Hospital de Clínicas da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, sob a coordenação da Profa. Dra. Carmen Silvia Passos Lima, juntamente com a Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Unicamp. As informações contidas neste termo foram fornecidas pelos responsáveis pela pesquisa, Mestranda Núbia de Cássia Almeida de Queiroz e/ou Dra. Michelle Pedroza Jorge, com o objetivo de firmar o consentimento livre e esclarecido, através do qual você, voluntário da pesquisa, após a ler e compreender o conteúdo aqui explicado autoriza sua participação, com pleno conhecimento da natureza dos procedimentos e riscos a que se submeterá, com a capacidade de livre-arbítrio e livre de qualquer coação.

##### III. Justificativa para realização da pesquisa

A mucosite é uma lesão ulcerada que pode acometer a mucosa oral e gastrointestinal em decorrência do tratamento da quimioterapia com cisplatina e a radioterapia na região do pescoço. As lesões surgem principalmente nos primeiros dias do tratamento, o que aumenta morbidade do paciente nesse período, além de provocarem dor. Estudos têm comprovado a eficácia dos extratos brutos secos, oriundos da extração hidroalcoólica, após extração do solvente, de *Arrabidaea chica* Verlot (*A. chica*), uma planta presente em todo o território brasileiro, para estimulação da cicatrização epitelial, e agora, neste estudo, para a cicatrização de feridas de mucosite.

#### IV. Objetivos

O objetivo deste estudo é verificar os efeitos da aplicação tópica do gel mucoadesivo contendo o extrato de *A. chica* para o tratamento de mucosite oral decorrente do tratamento da quimioterapia com cisplatina ou carboplatina e a radioterapia na região do pescoço em pacientes com carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço (CCECP).

#### V. Procedimentos

O estudo será realizado no ambulatório de Oncologia do Hospital das Clínicas da Unicamp. Serão avaliados prospectivamente 140 pacientes consecutivos com CCECP tratados com Platinas (Cisplatina ou Carboplatina) e Radioterapia (RT), como tratamento adjuvante ou paliativo, e que apresentem mucosite oral (MO). Serão incluídos os referidos pacientes em primeiro atendimento nos ambulatórios de Oncologia Clínica do Hospital de Clínicas da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, sob a coordenação da Profa. Dra. Carmen Silvia Passos Lima. Os pacientes com tumor de outro tipo histológico que não carcinoma, os que forem tratados por outro esquema terapêutico, os portadores de tumor em nasofaringe, os com lesões ulcerativas ou infecções em cavidade oral antes do tratamento e aqueles que se recusarem a participar do estudo serão excluídos.

Os pacientes serão acompanhados e avaliados de acordo com a necessidade, nos ambulatórios de Oncologia Clínica/Radioterapia do Hospital de Clínicas da UNICAMP, pela Dra. Michelle Pedroza e Mestranda Núbia de Cássia Almeida Queiroz, juntamente com uma das dentistas Dra. Patricia Maria Wiziack Zago, Dra. Maria Christina de Miranda Matias e ou Dra. Ana Cristina Dal Rio para avaliação do grau de MO, da dor e medidas das lesões orais. Cada paciente terá sua boca fotografada para documentação do grau e extensão da MO.

Participando do estudo, você estará sendo convidado ou a receber o tratamento tópico para mucosite oral com um novo medicamento fitoterápico, o gel mucoadesivo contendo o extrato padronizado da planta *A. chica*, de coloração vermelha, e a fornecer informações sobre a lesão de mucosite. Há a possibilidade de você ser incluído em grupo tratado com a laser de baixa intensidade, tratamento já utilizado para esta finalidade, o que será definido através de um sorteio com o auxílio de um software de computador. Previamente ao tratamento com o quimioterápico e/ou radioterapia, você receberá todas as instruções relacionadas aos cuidados com a higiene bucal que devem ser mantidos principalmente para o período do tratamento. Ao primeiro sinal/sintoma de MO, o paciente será avaliado por uma das dentistas para a identificação do grau da MO, segundo critérios da Organização Mundial de Saúde, para a quantificação da dor por escala

analógica visual (EAV) e para a medida do diâmetro (s), em milímetros, da (s) lesão (ões) oral (is). Cada paciente terá a boca fotografada para documentação do grau e extensão da MO. A seguir, o paciente será sorteado para participar de um de dois tratamentos, Tratamento A: laser de baixa intensidade em cavidade oral e tratamento B: administração de gel muco-adesivo de *A. chica*.

Aplicação do tratamento com o gel de *A. chica*: Identificadas as lesões de mucosite, você deverá aplicar o gel de *A. chica* recobrando toda a extensão da lesão de mucosite, seguindo as orientações de um membro da equipe, três vezes ao dia (07h00min/14h00min/22h00min), até a cicatrização completa das lesões. O Gel será entregue gratuitamente, em embalagens individuais por aplicação, diariamente e as sextas para o final de semana.

Cuidados orais padrão: diariamente você deverá realizar a escovação dental com escova macia e a utilização do fio dental, antes das aplicações.

Aplicação do tratamento com o laser de baixa intensidade: O laser de baixa intensidade 850 nm será aplicado uma vez por semana área afetada, por 10 segundos, pela dentista especialista em laser de baixa potência Dra. Ana Cristina Dal Rio. A aplicação será realizada nos ambulatórios do Serviço de Medicina do Laser do Hospital de Clínicas da UNICAMP no dia em que a MO for identificada.

## **VI. Métodos alternativos para obtenção da informação**

Embora existam métodos alternativos para obtenção da informação pretendida pelo presente estudo, estes utilizam modelos de estudo em animais e não refletem de maneira minimamente adequada possíveis diferenças clínicas que sirvam para orientar médicos, farmacêuticos e cirurgiões-dentistas com relação aos efeitos desencadeados por essa nova modalidade de tratamento. Assim, o experimento clínico em humanos é necessário para este fim.

## **VII. Descrição crítica dos desconfortos e riscos previsíveis**

Você poderá apresentar desconforto no momento da aplicação do gel mucoadesivo, como a sensação de ardência. Poderão ocorrer alterações no paladar e leve pigmentação da região onde se aplicou o gel, e também em dentes e tecidos moles. Esses desconfortos são momentâneos e devem cessar completamente com o término da utilização do medicamento fitoterápico. Não há riscos previsíveis com a aplicação desse novo tratamento, no entanto, há a possibilidade de ocorrência de processos alérgicos como coceira, irritação mucosa, edema, entre outros. Caso você apresente qualquer sintomatologia adversa, deverá informar imediatamente os responsáveis por esta pesquisa e interromper a utilização do gel. Como não há um tratamento para mucosite, pois são realizadas medidas paliativas

de controle com antimicrobianos e alívio da dor, não tem como fazer a substituição do gel por outro medicamento que seja mais eficiente.

Caso a cicatrização da MO não tenha início entre os dias 5 e 10 após o início da utilização do gel de *A. chica*, realizaremos o “cross over” para o outro braço do estudo (aplicação do laser de baixa intensidade na cavidade oral), isto é, os pacientes que não apresentaram cicatrização das lesões orais com o gel de *A. chica* serão tratados com aplicações orais de laser de baixa intensidade.

### **VIII. Descrição dos benefícios e vantagens diretas ao voluntário**

O principal benefício da pesquisa será a obtenção de dados clínicos comparativos a respeito da eficácia do gel mucoadesivo contendo o extrato hidroalcoólico de *A. chica* para o tratamento de mucosite oral. A partir de uma atividade auxiliar da cicatrização, além de qualquer efeito que possa diminuir a sensação dolorosa das feridas de mucosite, o tratamento com gel de *A. chica* apresentará benefício direto ao paciente e à população em geral que sofre com a enfermidade de difícil manejo clínico.

### **IX. Forma de acompanhamento, assistência**

Os pesquisadores citados assumem o compromisso de proporcionar informação atualizada obtida durante o estudo, mesmo que esta possa afetar a vontade do indivíduo de continuar participando dele, e se prontificam a acompanhar e assistir os voluntários a todo o momento, durante a pesquisa ou quando assim solicitados.

A garantia de assistência, a você, participante de pesquisa é integral, imediata e gratuita, sem ônus de qualquer espécie, pelo tempo que for necessário em caso de danos decorrentes direta ou indiretamente da sua participação no estudo, de acordo com a Resolução CNS nº 466 de 2012 sendo de responsabilidade do pesquisador, do patrocinador do estudo e das instituições participantes, a prestação de assistência e acompanhamento do participante da pesquisa que vier a sofrer tais danos, conforme assegura os itens II.3.1 e II.3.2.

### **X. Garantia de esclarecimentos**

Os voluntários têm a garantia dos responsáveis pelo estudo de que receberão respostas a qualquer pergunta, ou esclarecimento a qualquer dúvida, acerca dos procedimentos, riscos, benefícios e outros assuntos relacionados com a pesquisa.

### **XI. Garantia de recusa à participação ou de saída do estudo**

O voluntário tem a liberdade de se recusar a participar da pesquisa ou de retirar seu consentimento e deixar de participar do estudo a qualquer momento, conforme determinação da Resolução 466/2012 do CNE/MS. Caso deixe de participar do estudo por qualquer razão o sujeito não sofrerá qualquer tipo de prejuízo.

## **XII. Garantia de sigilo**

Os pesquisadores se comprometem a resguardar todas as informações individuais acerca da pesquisa, tratando-as com impessoalidade e não revelando a identidade do sujeito que as originou.

## **XIII. Garantia de ressarcimento**

Não estão previstas despesas para os indivíduos, pois todo o estudo será conduzido enquanto os voluntários estiverem em tratamento nas dependências do ambulatório de Oncologia Clínica do Hospital das Clínicas da Unicamp. Não haverá necessidade de deslocamento durante o final de semana. Os pacientes tratados com o gel muco-adesivo receberam gratuitamente as bisnagas contendo o gel, diariamente. O Tratamento com o laser será realizado no ambulatório nos dias que o paciente estiver em tratamento com radioterapia e/ou quimioterapia.

Porém caso você, como participante de pesquisa tenha gastos fora da sua rotina será ressarcido integralmente de suas despesas, conforme descrito no item II.21 da Resolução 466/12 *“ressarcimento - compensação material, exclusivamente de despesas do participante e seus acompanhantes, quando necessário, tais como transporte e alimentação”*.

## **XIV. Garantia de indenização e reparação de danos**

Não há previsão de dano temporário ou permanente aos pacientes, mas sim, apenas desconforto enquanto os pacientes estiverem sendo submetidos ao tratamento com gel mucoadesivo, conforme descrito no item VII.

Porém caso você, participante de pesquisa, tenha danos decorrentes da pesquisa, conforme descrito no item IV. 3 da Resolução 466/12 *“os participantes da pesquisa que vierem a sofrer qualquer tipo de dano resultante de sua participação na pesquisa, previsto ou não no TCLE, têm direito à indenização, por parte do pesquisador, patrocinador e das instituições envolvidas”*, terá o direito à indenização.

## XV. Consentimento pós-informação

Eu,

\_\_\_\_\_,  
 certifico que, tendo lido e compreendido as informações acima e tendo sido esclarecido de todos os itens pelos pesquisadores abaixo citados, estou plenamente de acordo com a realização do experimento. Assim, concordo em participar como voluntário do projeto de pesquisa exposto acima, e atesto que estou recebendo uma cópia deste termo.

Campinas, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 20\_\_\_\_.

Nome:

\_\_\_\_\_

RG: \_\_\_\_\_ CPF: \_\_\_\_\_ Tel.: \_\_\_\_\_

Assinatura: \_\_\_\_\_

1ª via da instituição, 2ª via do sujeito da pesquisa.

### PESQUISADORES ENVOLVIDOS:

Dra. Michelle Pedroza Jorge  
 End.: Rua Cândido Portinari  
 ,200, FCF/Unicamp, Campinas,  
 SP.  
 Telefone: (19)983597646 (19)  
 35217067

Mestranda Núbia de Cássia  
 Almeida Queiroz  
 End.: Rua Cândido Portinari  
 ,200, FCF/Unicamp, Campinas,  
 SP.  
 Telefone: (19) 988141346 (19)  
 35217067

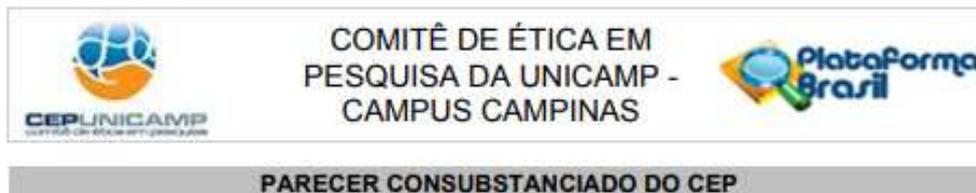
Assinatura:

Assinatura:

**ATENÇÃO:** A sua participação em qualquer tipo de pesquisa é voluntária. Em caso de denúncias ou reclamações sobre sua participação e sobre questões éticas do estudo, você poderá entrar em contato com a secretaria do **Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Unicamp: Endereço:** Rua: Tessália Vieira de Camargo, 126, Barão Geraldo - CEP: 13083-887 –

Campinas – SP. Fone: (19) 3521-8936 e (19) 3521-7187 – **Home page:**  
<http://www.prp.unicamp.br/> **e-mail:** cep@fcm.unicamp.br

## Anexo 2: Comitê de Ética Em Pesquisa da UNICAMP- Campus Campinas



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Arrabidaea chica (Humb & Bonpl) Verlot: Avaliação Clínica de Formulações para Aplicação em Mucosite Oral em Pacientes com Carcinoma de Células Escamosas de Cabeça e Pescoço.

**Pesquisador:** Michelle Pedroza Jorge

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 55933516.3.0000.5404

**Instituição Proponente:** Hospital de Clínicas da UNICAMP

**Patrocinador Principal:** Universidade Estadual de Campinas - UNICAMP

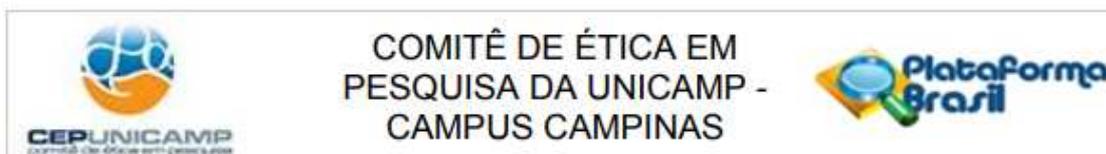
#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 1.613.563

#### Apresentação do Projeto:

\*A mucosite oral (MO) é um efeito colateral de alguns tratamentos de câncer caracterizado por lesões ulcerativas dolorosas na cavidade bucal. A aplicação local de laser de baixa intensidade é eficaz na prevenção e na terapêutica da MO, com baixos custos para obtenção e manutenção dos aparelhos de laser. Porém a falta de cirurgiões-dentistas capacitados dificulta a utilização desta técnica em hospitais do Sistema Único de Saúde no Brasil, sendo necessária a busca de alternativas para o tratamento da MO. Estudos preliminares em ratos, conduzidos por nosso grupo de pesquisadores, indicam uma importante atividade cicatrizante do extrato etanólico das folhas de Arrabidaea chica (EB) aliada a uma potencial ação protetora em modelo de mucosite do trato gastrointestinal induzida por 5-fluouracil. Dados da literatura de genotoxicidade e mutagenicidade mostraram que o extrato de A. chica pode ser utilizado com segurança em humanos. Esta segurança foi demonstrada recentemente, em estudos clínico de fase 1, de um fitoterápico, gel muco-adesivo, contendo 2,5% de EB, desenvolvido por nosso grupo de pesquisadores, realizado com indivíduos saudáveis e com a mucosa oral íntegra. O objetivo deste projeto é verificar a eficácia e os possíveis efeitos colaterais de um fitoterápico a base do EB no tratamento da MO. Serão avaliados, de forma prospectiva, pacientes com carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço atendidos nos ambulatórios de Oncologia Clínica do Hospital de Clínicas da UNICAMP e

**Endereço:** Rua Tessália Vieira de Camargo, 126  
**Bairro:** Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887  
**UF:** SP **Município:** CAMPINAS  
**Telefone:** (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 1.613.563

tratados com quimioterapia com cisplatina (QT) associada a radioterapia (RT). Os pacientes com os primeiros sinais/sintomas da MO serão divididos por sorteio em dois braços terapêuticos, a saber, aqueles tratados com uma única aplicação de laser de baixa intensidade em cavidade oral (braço A) e aqueles que serão tratados diariamente com gel muco-adesivo de EB na cavidade oral até o desaparecimento dos sinais/sintomas (braço B). Os pacientes serão avaliados diariamente pelo pesquisador responsável quanto a dor local e medição das lesões na cavidade oral. Desta forma, espera-se ao término do estudo identificar uma alternativa eficaz e de baixo custo para o tratamento de MO”.

**Objetivo da Pesquisa:**

“Objetivo Primário: Avaliar o tratamento da MO de pacientes do CCECP tratados com QT com CDDP e RT com o gel muco-adesivo contendo o extrato bruto de A. chica. Objetivo Secundário: Desenvolver uma formulação de gel muco-adesivo contendo o extrato bruto de A. chica; implantar a avaliação clínica do fitoterápico em pacientes com CCECP e MO; e comparar a eficácia o gel muco-adesivo de A. chica ao laser de baixa intensidade”.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Riscos: Desconforto no momento da aplicação do gel mucoadesivo, como a sensação de ardência. Poderão ocorrer alterações no paladar e leve pigmentação da região onde se aplicou o gel, e também em dentes e tecidos moles. Esses desconfortos são momentâneos e devem cessar completamente com o término da utilização do medicamento fitoterápico. Não há riscos previsíveis com a aplicação desse novo tratamento, no entanto, há a possibilidade de ocorrer reação alérgica como coceira, irritação mucosa, edema, entre outros.

Benefícios: Possibilidade de atividade auxiliar da cicatrização e diminuição da sensação dolorosa das feridas de mucosite.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Trata-se de uma pesquisa apresentada pela Dra Michelle Pedroza Jorge (pós-doutoranda indicada como pesquisadora responsável) com supervisão do Dr. João Ernesto de Carvalho. Nesta pesquisa pretende-se avaliar eficácia do gel mucoadesivo contendo o extrato bruto de Arrabidaea chica para o tratamento de mucosite oral, efeito colateral associado à quimioterapia e a radioterapia para o tratamento do câncer. O gel contendo 2,5% de extrato bruto de Arrabidaea chica foi avaliado recentemente por meio de um estudo de fase 1, no qual demonstrou-se a ausência de efeitos adversos ou sinais clínicos de

**Endereço:** Rua Tessália Vieira de Camargo, 126  
**Bairro:** Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887  
**UF:** SP **Município:** CAMPINAS  
**Telefone:** (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br



COMITÊ DE ÉTICA EM  
PESQUISA DA UNICAMP -  
CAMPUS CAMPINAS



Continuação do Parecer: 1.613.563

toxicidade relacionados ao uso do fitoterápico quando administrado em indivíduos saudáveis (CAAE: 41585115.8.0000.5404, relatório final aprovado por meio do parecer consubstanciado número 1.553.157 de 12/04/2016).

Na fase atual do estudo (estudo clínico fase 2), pretende-se avaliar o fitoterápico em pacientes com os primeiros sinais da mucosite oral. O estudo será realizado no ambulatório de Oncologia do Hospital das Clínicas da Unicamp. Para isso, pretende-se incluir 140 pacientes em primeiro atendimento, diagnosticados com carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço e que durante o tratamento com cisplatina e radioterapia apresentem sinais de desenvolvimento da mucosite oral. Os participantes do estudo serão divididos por sorteio entre dois braços terapêuticos: Braço A (n=70) participantes que serão tratados com uma única aplicação de laser de baixa intensidade em cavidade oral (tratamento já utilizado para esta finalidade) e Braço B (n=70) participantes que serão tratados diariamente com gel muco-adesivo contendo 2,5% e extrato bruto A. chica na cavidade oral até o desaparecimento dos sinais/sintomas.

Serão excluídos pacientes com tumor de outro tipo histológico que não carcinoma, e ainda, aqueles tratados por outro esquema terapêutico, portadores de tumor em nasofaringe, com lesões ulcerativas ou infecções em cavidade oral antes do tratamento e que se recusarem a participar do estudo.

Ao primeiro sinal/sintoma de MO, o paciente será avaliado pela Dra. Michelle Pedroza Jorge e Dra. Patricia Maria Wiziack Zago para a identificação do grau da MO, segundo critérios da Organização Mundial de Saúde, para a quantificação da dor por escala analógica visual (EAV) e para a medida do diâmetro (s), em milímetros, da (s) lesão (ões) oral (is). Cada paciente terá a boca fotografada para documentação do grau e extensão da MO. A seguir, o paciente será sorteado para participar de um de dois tratamentos; Tratamento A: laser de baixa intensidade em cavidade oral e tratamento B: administração de gel mucoadesivo de A. chica. Aplicação do tratamento com o gel de A. chica: o participante deverá realizar os cuidados orais padrão, com escovação dental com escova macia e utilização do fio dental, antes das aplicações do gel; em seguida deverá aplicar o gel, recobrando toda a extensão da lesão de mucosite, três vezes ao dia (07h00min/14h00min/22h00min) até a cicatrização completa das lesões.

Caso a cicatrização da MO não se inicie entre os dias 5 e 10 após o início do gel de A. chica o participante será transferido para o braço do estudo com aplicação de laser de baixa intensidade para tratamento da MO. Aplicação do tratamento com o laser de baixa intensidade: O laser de baixa intensidade 850 nm da marca MMO será aplicado uma vez por semana área afetada, por 10 segundos, pela dentista especialista em laser de baixa potência Dra. Ana Cristina Dal Rio. A

**Endereço:** Rua Tessália Vieira de Camargo, 126

**Bairro:** Barão Geraldo

**CEP:** 13.083-887

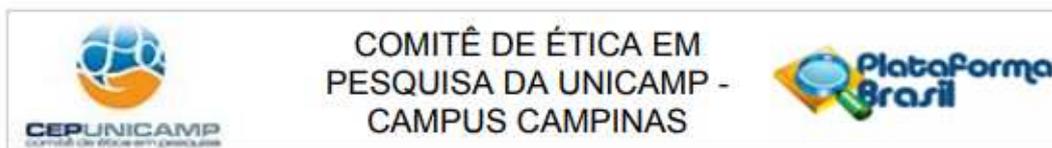
**UF:** SP

**Município:** CAMPINAS

**Telefone:** (19)3521-8936

**Fax:** (19)3521-7187

**E-mail:** cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 1.613.563

aplicação será realizada nos ambulatórios do Serviço de Medicina do Laser do Hospital de Clínicas da UNICAMP no dia em que a MO for identificada.

Informa-se que os participantes do estudo serão avaliados diariamente (segunda a sexta-feira) e que não estão previstas despesas para os indivíduos, pois todo o estudo será conduzido enquanto os voluntários estiverem em tratamento nas dependências do ambulatório de Oncologia Clínica do Hospital de Clínicas da Unicamp.

Serão obtidas informações dos participantes em relação a idade, sexo, raça, etilismo e tabagismo, coletadas por meio de questionário específico, o qual será aplicado aos indivíduos pela Dra. Michelle Pedroza. Os resultados dos exames laboratoriais necessários ao diagnóstico, à determinação do tipo histológico, ao grau de diferenciação, à localização e ao estágio do tumor serão obtidos do prontuário de cada paciente.

#### **Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

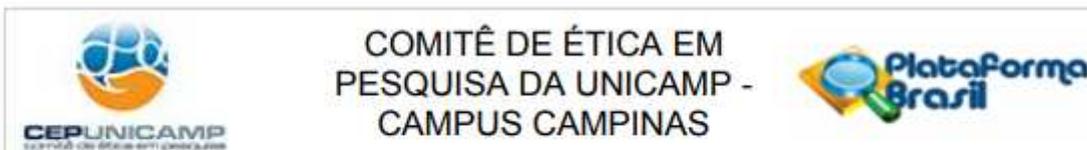
Foram apresentados:

1. Folha de rosto assinada pela pesquisadora responsável, Michelle Pedroza Jorge e por Antônio Gonçalves de Oliveira Filho, Coordenador de Assistência do Hospital de Clínicas da Unicamp, instituição indicada como proponente;
2. Termo de consentimento Livre Esclarecido;
3. Formulário da Plataforma Brasil com as informações básicas sobre o projeto;
4. Projeto completo;
5. Arquivo pdf denominado "declaração médico"
6. Arquivo pdf denominado "declaração dentista"
7. Carta resposta ao parecer consubstanciado 1.569.796 de 1 de junho de 2016

#### **Recomendações:**

1. No caso da versão final impressa do TCLE ter duas ou mais folhas, o participante ou o representante legal pelo participante, bem como o pesquisador responsável deverão rubricar todas as folhas desse documento, apondo suas assinaturas na última página do referido termo (Carta Circular no 003/2011/CONEP/CNS).
2. TCLE deve ser elaborado em duas vias, sendo uma retida pelo sujeito da pesquisa ou por seu representante legal e uma arquivada pelo pesquisador.
3. Observar que o início do estudo somente poderá ser realizado após aprovação pelo CEP,

**Endereço:** Rua Tessália Vieira de Camargo, 126  
**Bairro:** Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887  
**UF:** SP **Município:** CAMPINAS  
**Telefone:** (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 1.613.563

conforme compromisso do pesquisador com a resolução 466/12 CNS/MS.

4. Ao pesquisador cabe desenvolver o projeto conforme delineado, elaborar e apresentar os relatórios parciais e final, bem como encaminhar os resultados para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico participante do projeto (resolução 466/12).

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Não há pendências ou inadequações.

As pendências e inadequações indicadas no parecer consubstanciado 1.569.796 de 1 de junho de 2016 foram respondidas satisfatoriamente por meio de carta resposta ao CEP.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

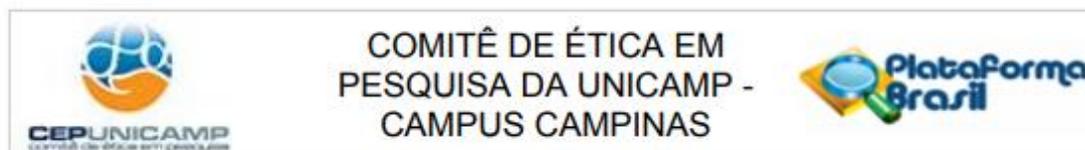
- O sujeito de pesquisa deve receber uma via do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (quando aplicável).

- O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (quando aplicável).

- O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado. Se o pesquisador considerar a descontinuação do estudo, esta deve ser justificada e somente ser realizada após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou. O pesquisador deve aguardar o parecer do CEP quanto à descontinuação, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade de uma estratégia diagnóstica ou terapêutica oferecida a um dos grupos da pesquisa, isto é, somente em caso de necessidade de ação imediata com intuito de proteger os participantes.

- O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo. É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.

**Endereço:** Rua Tessália Vieira de Camargo, 126  
**Bairro:** Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887  
**UF:** SP **Município:** CAMPINAS  
**Telefone:** (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 1.613.563

- Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas e aguardando a aprovação do CEP para continuidade da pesquisa. Em caso de projetos do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma, junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial.

- Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, inicialmente seis meses após a data deste parecer de aprovação e ao término do estudo.

- Lembramos que segundo a Resolução 466/2012, item XI.2 letra e, "cabe ao pesquisador apresentar dados solicitados pelo CEP ou pela CONEP a qualquer momento".

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_DO_PROJETO_708303.pdf	16/06/2016 13:42:58		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_Projeto_Arrabidaea_chica_Fase_2_Plataforma_Brasil_2016.pdf	16/06/2016 13:40:57	Michelle Pedroza Jorge	Aceito
Outros	CartaResposta_CEP2016.pdf	16/06/2016 12:52:50	Michelle Pedroza Jorge	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Arrabidaea_chica_Mucosite_Oral_Fase_2_Plataforma_Brasil_2016.pdf	09/05/2016 15:06:30	Michelle Pedroza Jorge	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Declaracao_Medica.pdf	09/05/2016 13:52:36	Michelle Pedroza Jorge	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Declaracao_Dentista.pdf	09/05/2016 13:51:44	Michelle Pedroza Jorge	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_Rosto_fase2.pdf	09/05/2016 10:23:37	Michelle Pedroza Jorge	Aceito

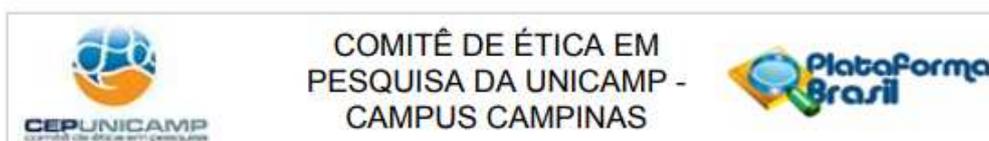
**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126  
 Bairro: Barão Geraldo CEP: 13.083-887  
 UF: SP Município: CAMPINAS  
 Telefone: (19)3521-8936 Fax: (19)3521-7187 E-mail: cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 1.613.563

CAMPINAS, 29 de Junho de 2016

---

**Assinado por:**  
**Renata Maria dos Santos Celeghini**  
**(Coordenador)**

**Endereço:** Rua Tessália Vieira de Camargo, 126  
**Bairro:** Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887  
**UF:** SP **Município:** CAMPINAS  
**Telefone:** (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br

## Anexo 3: Protocolo do estudo clínico fase II publicado na BMJ Open, em 2018.

Open access Protocol

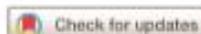
# BMJ Open *Arrabidaea chica* for oral mucositis in patients with head and neck cancer: a protocol of a randomised clinical trial

Núbia de Cassia Almeida Queiroz,<sup>1</sup> Michelle Pedroza Jorge,<sup>1</sup> Ilza Maria de Oliveira Sousa,<sup>1</sup> Carmen Silvia Passos Lima,<sup>2</sup> Maria Christina de Miranda Matias,<sup>2</sup> Ana Cristina Dal Rio,<sup>2</sup> Eduardo Bakdon Pereira,<sup>2</sup> Victória Hahn Kakas Galassi,<sup>1</sup> João Ernesto de Carvalho,<sup>1</sup> Tais Freire Galvao,<sup>1</sup> Mary Ann Foglio<sup>1</sup>

To cite: Queiroz NÁCA, Jorge MP, Sousa IMO, et al. *Arrabidaea chica* for oral mucositis in patients with head and neck cancer: a protocol of a randomized clinical trial. *BMJ Open* 2018;8:e019505. doi:10.1136/bmjopen-2017-019505

► Prepublication history and additional material for this paper are available online. To view these files, please visit the journal online (<http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2017-019505>).

Received 16 November 2017  
Revised 8 June 2018  
Accepted 29 August 2018



© Author(s) (or their employer(s)) 2018. No reuse permitted under CC BY-NC. No commercial re-use. See rights and permissions. Published by BMJ.

<sup>1</sup>Faculty of Pharmaceutical Sciences, State University of Campinas, Sao Paulo, Brazil  
<sup>2</sup>Faculty of Medical Sciences, State University of Campinas, Sao Paulo, Brazil

Correspondence to: Professor Tais Freire Galvao; [taisgalvao@gmail.com](mailto:taisgalvao@gmail.com)

## ABSTRACT

**Introduction** Oral mucositis is an iatrogenic condition of erythematous inflammatory changes which tends to occur on buccal and labial surfaces, the ventral surface of the tongue, the floor of the mouth and the soft palate of patients receiving chemotherapy. This protocol of ongoing randomised parallel group clinical trial aims to access the therapeutic effect of an herbal gel containing 2.5% *Arrabidaea chica* Verlot standardised extract on oral mucositis in patients with head and neck cancer compared with low-level laser therapy.

**Methods and analysis** Patients with head and neck cancer held at Clinics Hospital of University of Campinas, Sao Paulo, who develop early signs/symptoms of oral mucositis are eligible. Baseline characteristics of participants include oral mucositis grade and quality of life assessments. Enrolment started in November 2017 with allocation of patients to one of the study groups by means of randomisation. Patients will be treated either with *Arrabidaea chica* or laser until wound healing. Monitoring includes daily assessment of mucositis grade and diameter measurement by photographs and millimetre periodontal probe. Treatments will be concluded once mucositis is healed. A blinded assessor will evaluate mucositis cure after referred by the study team. At this point, the gel tube will be weighed to indirectly assess patient's compliance. At close-out, data will be analysed by a blinded researcher following the procedures described in the statistical analyses.

**Ethics and dissemination** This clinical trial was approved by the ethics committee of research in humans at the Faculty of Medical Sciences of University of Campinas (report no. 1,613,563/2016). Results from this trial will be communicated in peer-reviewed publications and scientific presentations.

**Trial registration number** RBR-5x4397.

## INTRODUCTION

Oral mucositis is an iatrogenic condition of erythematous inflammatory changes, which tends to occur on buccal and labial surfaces, the ventral surface of the tongue, the floor of the mouth and the soft palate of

## Strengths and limitations of this study

- This is a pragmatic randomised clinical trial that will assess the effects of an herbal preparation for the treatment of oral mucositis in patients with head and neck cancer.
- The results may being an alternative for patients who cannot afford or do not have access to laser therapy.
- The lack of blinding of patients and study personnel is the main weakness of the study; blinding of outcomes assessors and data analysts were planned to improve confidence in the data to be provided by the study.

patients receiving chemotherapy.<sup>1</sup> Severity of oral mucositis ranges from superficial sore erythema to complete mucosal ulceration in the oral cavity, pharynx and oesophagus. Therefore, patient's life quality is affected since oral mucositis is associated with considerable pain and dysphagia which also complicates the nutritional intake, increases susceptibility to infections and leads to cancer treatment interruption.<sup>2</sup> Oral mucositis is a frequent event in patients with head and neck cancer treated with radiotherapy and/or chemotherapy.<sup>3</sup> This is one of the most potentially troublesome side effects of combination therapy which can affect patient's compliance to treatment, life quality and consequently impact on global oncological outcomes. Hence, timely and adequate management of mucositis is of paramount importance.<sup>3,4</sup>

Effective therapeutic drugs for healing oral mucositis are still lacking.<sup>5</sup> Current approach focuses on the management of pain and encouragement of eating, especially in chemotherapy-induced mucositis.<sup>6</sup> Cryotherapy, laser treatment and the construction of a radiation area to protect the oral tissues during irradiation as well as a range

## Open access



of mouthwash options are among treatment options for mucositis.<sup>7</sup> Low-level laser therapy, which has a beneficial effect during the inflammation, proliferation and maturation phases of the wound healing process, is a safe adjunct treatment for oral mucositis.<sup>8</sup> Despite such treatment options, there is still a need for other feasible and affordable therapies more accessible to the public.<sup>9</sup>

In Brazil, a list of plants of interest to the unique system of health, RENISUS, was launched.<sup>10</sup> *Arrabidaea chica* (Humb. & Bonpl.) Vertot, rich in anthocyanins, was included in RENISUS as a result of previous reports on healing and antiulcerogenic activity in preclinical studies.<sup>11,12</sup> The crude standardised *A. chica* extract dried by atomisation favoured calcaneus tendons healing in animal model,<sup>13</sup> as well as the reduction of cutaneous ulcerations, evaluated in experimental in vivo healing experimental model with semisolid basis incorporated extract.<sup>14</sup> The extract of *Arrabidaea chica* decreased 96% of the area of the wound in dermal ulcer models of male Wistar rats.<sup>12</sup> In diabetic Wistar rats, *A. chica* extract diminished the ulcerated area by 85%.<sup>12</sup>

Preclinical toxicity study with *A. chica* chloroform fraction evaluated on *Salmonella* test and in vivo micronucleus test from mice bone marrow confirmed that the fraction did not present any mutagenic or genotoxic potential, inferring the extract to be genetically safe.<sup>15</sup> In gastrointestinal tract mucositis and oral mucositis experimental models induced by 5-fluoracil in mice and hamsters showed an increase in animals' survival when treated with *A. chica* extract in comparison with the negative control, furthermore a decrease of diarrhoea and increase of food intake was observed.<sup>16</sup> In phase I clinical trial, the gel containing 2.5% of *A. chica* extract showed to be safe without any adverse events (unpublished data).

This ongoing randomised parallel group clinical trial will assess the therapeutic effect of *A. chica* Vertot standardised extract on oral mucositis in patients with head and neck cancer compared with low-level laser therapy. Present protocol reports the planned methods of a randomised, parallel, prospective and open-label clinical trial.

## METHODS

### Trial registration

This protocol was registered at Brazilian Registry of Clinical Trials ([www.ensaiosclinicos.gov.br](http://www ensaiosclinicos.gov.br)).

### Study setting

The study is ongoing at the Oncology and Radiotherapy Departments of Clinic Hospital, University of Campinas (HC-Unicamp), Campinas, Sao Paulo, Brazil. This unit is specialised in chemotherapy and radiotherapy of solid cancers, and treats both outpatients and inpatients. Yearly, approximately 1200 patients are followed and 1000 new patients initiate treatment.

### Eligibility criteria

Men and women over 18 years of age with squamous cell carcinoma of the head and neck under chemotherapy

with cisplatin or carboplatin associated with radiotherapy that develop early signs/symptoms of oral mucositis are eligible. To guarantee oral mucositis diagnosis soundness, an experienced oncologist (CSPL) will identify eligible patients and refer them for enrolment.

Patients with a tumour of a histological type other than carcinoma, patients with nasopharyngeal tumour, with ulcerative lesions or infections in the oral cavity before treatment will be excluded.

Blood count for myelosuppression evaluation, serum urea and creatinine dosages for evaluation of renal function and alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase and serum bilirubin, will be performed to assess liver function before and after treatment in accordance with the standard procedures for patients with head and neck cancer.

According to the institutional protocol, patients receive cisplatin (80–100 mg/m<sup>2</sup>) or carboplatin (area under the concentration-versus-time curve (AUC) AUC5, three doses each 21 days or AUC2, seven weekly doses) based on ideal physical condition (evaluated by the Karnofsky index) and evaluated with or without renal, neurological or cardiological comorbidities. The total radiation dose will be set at 75 Gy in 35 daily fractions (2 Gy/day except weekends), at HC-Unicamp, under the supervision of a radiotherapist (EBP). Patients receive pain and other symptomatic measures as needed, to either control the disease or treatment effects.

### Interventions

Patients will be randomised to *A. chica* or low-level laser therapy.

*A. chica* are provided in tubes of 30 g of a 2.5% of the active standardised extract in gel formulation, as depicted in table 1. Individuals enrolled in *A. chica* arm will receive tubes of the herbal gel and will be instructed to apply the product three times daily with sufficient volume to cover up the extent of the lesion after sanitising the oral cavity. The first application is made under researcher supervision, after enrolment. Furthermore, such patients will be instructed not to ingest water and food for a period of 20 min after gel application. Patients will be assessed daily (except at weekends) in oncology and radiotherapy department for evaluation of mucositis, oral pain and lesion measurements. This assessment will be possible due to the chemotherapy and radiotherapy treatment schedule. Patients will record in a diary how the gel was administered, schedules, concomitant use with other medications and reports of adverse effects.

Table 1 *Arrabidaea chica* extract gel formulation

Components of formulation	Function	Weight	
		(g)	%
<i>A. chica</i> extract	Active pharmacological	2.5	2.5
Hydroxyethyl cellulose	Base	95.0	95.0
Propylene glycol	Emollient	2.5	2.5



**Table 2** Radiation Therapy Oncology Group assessment scale of the effects of radiotherapy on oral mucositis

Grade	Sign/symptom
0	No reaction
1	Mild erythema, dry desquamation, epilation, decreased sweating
2	Moderate erythema, glossy exudative plaque dermatitis and moderate oedema
3	Exudative dermatitis in addition to skin folds, severe oedema
4	Ulceration, haemorrhage, necrosis

The low-intensity 850 nm laser is applied in the affected area at least one section of 10 s. Patients are evaluated daily (except on weekends) to assess the degree of mucositis, pain and measures of oral lesions. Additional sections will be applied if additional lesions are identified in other areas of the oral cavity. The procedure will be performed in the Department of Laser Medicine or Stomatology of HC-Unicamp.

To ensure a coherent comparison, both treatments will be applied for up to 2 weeks and to avoid measurement bias, other topic treatments will not be allowed to the patients, only the assigned treatment.

#### Outcomes

Primary outcome is mean duration of mucositis in days, measured by the mean and SD of each group, and association will be assessed by mean difference and 95% CI.

Mucositis will be measured by the Radiation Therapy Oncology Group scale to classify the effects of radiotherapy (table 2).

Secondary outcome will include pain assessment, using a Visual Analogue Scale (VAS) from 0 (no pain) to 10 (unbearable pain) and quality adjusted life years (QALY) by European Quality of Life 5-Dimensions (EQ-5D).<sup>17</sup> Furthermore, a measurement of the diameter, in millimetres, of the oral lesion using a millimetre periodontal probe (Williams's model) will be taken. Each patient will have their mouth photographed at enrolment and during intervention for documentation of the degree and extension of oral mucositis. Photographs will be read in ImageJ software.<sup>18</sup>

#### Participant timeline

The recruitment started in November 2017. Each participant will be enrolled in the study for approximately 4 months: patients who develop oral mucositis from grade 2 or worse will be assessed for eligibility. At this point, those who accept to participate will sign the free and informed consent form (+1). Baseline characteristics of participants at this moment includes grade of oral mucositis and quality of life assessments. Patients will be allocated to one of the study groups by means of randomisation (t0); the first patient was enrolled on 22 November 2017. On initiation of study interventions, patients will be treated either with *A. chica* or laser until wound healing

(t1). In the first day of intervention, patients allocated to *A. chica* will be monitored during application of herbal gel to assure procedure comprehensiveness. Monitoring is performed in a daily basis with assessment of mucositis grade by trained professionals and diameter measurement by photographs and millimetre periodontal probe (t2). Treatments will be concluded once mucositis is healed. A blinded assessor will evaluate mucositis cure after referred by the study team (t3). At this point, the gel tube will be weighed to indirectly assess patient's compliance. At close-out, data will be analysed by a blinded researcher following the procedures described in the statistical analyses (t4). The schedule of enrolment, interventions and assessments is described in table 3.

#### Sample size

Sample size was determined considering a CI of 5% (alpha 0.05), study power of 80% (beta of 0.20) and SD of mean duration of mucositis of 3.40 days and an expected difference in means between groups of 1.70, according to a systematic review of low-level laser therapy in oral mucositis.<sup>19</sup> This led to 63 individuals in each group, to which we added 10% to compensate eventual losses leading to 70 patients to be included per group.

#### Recruitment

Recruiters will be present at the oncology department during appointments at the head and neck cancer at HC-Unicamp clinic to identify eligible patients. Approximately five new head and neck cancer cases are attended at oncology department per month. We expect to conclude recruiting in 2 years.

#### Sequence generation

Block randomisation of four patients will be performed to ensure balance of groups throughout recruitment (35 blocks of 4 patients each). The generation of the randomisation sequence will be performed at [www.randomization.com](http://www.randomization.com).

The list will be in the possession of a researcher who is not related to the patient recruitment process. After determining the eligibility and inclusion of the patient, eligible patients will be allocated by means of opaque envelopes with the group which the next patient will be allocated.

#### Blinding

Due to the nature of the interventions, blinding of participants and researchers involved in the assistance will not be possible. The persons responsible for measuring mucositis cure and data analysis will be blinded to the group that each patient belongs to.

#### Data collection methods

Baseline assessments will include measurements of QALY, pain, grade of mucositis, measurement of mucositis diameter and photographs of the mouth, laboratory measurements.

Trained personnel will evaluate the duration of mucositis daily by, using the Radiation Therapy Oncology



Table 3 Schedule of enrolment, interventions and assessments

Timepoint	Study period					Close-out
	Enrolment	Allocation	Post-allocation			
	$-t_1$	$t_0$	$t_1$	$t_2$	$t_3$	$t_4$
<b>Enrolment</b>						
Eligibility screen	X					
Informed consent	X					
Allocation		X				
<b>Interventions</b>						
Herbal gel			↔			
Orientation of herbal gel application			X			
Low-level laser therapy			↔			
<b>Assessments</b>						
Quality of life	X				X	
Grade of oral mucositis	X			X		
Wound diameter	X			X		
Sociodemographic characteristics	X					
Adverse event monitoring			X	X	X	
Statistical analysis						X
Report writing						X

Group scale (table 2). These personnel will also evaluate pain using VAS.

Other data include laboratory and clinical assessment of the patients due to the oncological treatment which will be collected on demand.

#### Data management

Each patient will have a paper file for registering baseline, daily and outcomes assessment. Data will be recorded into electronic files during the course of the study.

#### Statistical methods

The characteristics of the participants will be described in absolute and relative terms and tested by the  $\chi^2$ , Student's *t*-test, analysis of variance and other relevant tests to assess the similarity between the groups and the balance of randomisation.

The relative risk of the dichotomous results and the mean difference (SD) of the 95% CI will be calculated for the total study population and relevant subgroups. Intention-to-treat analysis will be adopted.

If pertinent, the regressions will be calculated to identify factors associated with the results found to elucidate relevant prognostic factors.

The researcher responsible for the analysis of the data will be blind to the groups to which the patients belong, to guarantee the isonomy of the analyses.

#### Data monitoring

Primary and secondary outcomes will be assessed in interim analysis to evaluate the need to terminate the trial.

#### Harms

The observed adverse events will be recorded in a diary by patients and assessed by a physician as needed. Clinical tolerance (signs and symptoms, adverse events, laboratory parameters), vital signs (blood pressure, pulse and temperature) and ECG will be analysed according to medical, pharmaceutical and dental criteria.

#### Auditing

An experienced researcher in quality control will audit the study every 6 months. Corrective measures will be deployed and properly recorded.

#### Protocol amendments

If there is a need for any changes to this protocol, the research ethics committee will be communicated for amendment approval.

#### Consent

The recruiters will obtain informed consent from each patient to be included (online supplementary appendix). Such researchers will explain the research objective and invite eligible patients. All procedures will be performed after obtaining the informed consent form signed by patients who agree to participate in the proposed study. Confidentiality will be assured to all patients.

#### Confidentiality

Each participant will be encoded by a number to guarantee information confidentiality. Any files containing identifiable data will be stored in locked file cabinets.



and only researchers will have access to participants' information.

#### Access to data

After completion and analysis of data, data will be fully accessible to all study researchers. External access for data will be available on request.

#### Ancillary and post-trial care

If the participants develop the treatment needs after the test is completed, they will be sent to HC-Unicamp, São Paulo, at the discretion of the medical researchers involved in this study.

#### Dissemination policy

Results will be publicised in journal papers reporting primary and secondary outcomes. Data will be published as grouped data. No participants' individual information will be available as assured in the informed consent form of each participant.

Partial and final reports will be sent to the funding agency.

#### Patient and public involvement

The research question and outcome measures took into consideration indirect assessment of patients' priorities, experience and preferences by the personnel from oncology and radiotherapy departments. Patients were not involved in the design of this study nor in the assessment of burden of the intervention. Each patient will be involved in their own recruitment and personal assessments of oral mucositis' progress. At the end of the study, each patient will receive a brochure summarising in plain language the results of the study along with a letter of gratitude for their participation in the study. Their contribution will also be thanked in the acknowledgements of the final publication.

**Acknowledgements** The authors would like to thank the Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo – FAPESP (grant 2015/08338-6) for funding this trial.

**Contributors** All authors contributed for the design of the work; NRCAD, MPJ, TFG and MAF drafted the paper; BMD5, CSPL, MCGMM, ACDR, EBP, VHRG, JdC and MAF revised it critically for important intellectual content. All authors approved the final version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

**Funding** São Paulo State Foundation for Research Support (Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo, FAPESP), process: 2015/08338-6 and Faculty of Pharmaceutical Sciences, University of Campinas.

**Competing interests** MAF detains patents related to *Arabischaca chica* (patents: PD1811006081, PD18120047756). The others authors declare no conflicts of interests.

**Patient consent** Not required.

**Ethics approval** This clinical trial was approved by the ethics committee of research in humans at the Faculty of Medical Sciences of Unicamp (report no.

1.613.563 of 29 June 2016; certificate of presentation for ethical appreciation at Brazil Platform [CAAE]: 55032516.3.0000.5404)

**Provenance and peer review** Not commissioned; externally peer reviewed.

**Open access** This is an open access article distributed in accordance with the Creative Commons Attribution Non Commercial (CC BY-NC 4.0) license, which permits others to distribute, remix, adapt, build upon this work non-commercially, and license their derivative works on different terms, provided the original work is properly cited, appropriate credit is given, any changes made indicated, and the use is non-commercial. See: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>.

#### REFERENCES

1. Trostler N, Sorici S. Mucositis: biology and management. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2007;15:123–9.
2. Malik S, Benson R, Rath GK. Radiation induced oral mucositis: a review of current literature on prevention and management. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2016;273:2265–83.
3. De Sanctis V, Bossi P, Sanguineti G, et al. Mucositis in head and neck cancer patients treated with radiotherapy and systemic therapies: Literature review and consensus statements. *Crit Rev Oncol Hematol* 2016;100:147–66.
4. Bossi P, Nomico G, De Santis V, et al. Prevention and treatment of oral mucositis in patients with head and neck cancer treated with (chemo) radiation: report of an Italian survey. *Support Care Cancer* 2014;22:1889–96.
5. Mosel DD, Bauer RL, Lynch DP, et al. Oral complications in the treatment of cancer patients. *Oral Dis* 2011;17:350–9.
6. Cheng KK. Oral mucositis, dysfunction, and distress in patients undergoing cancer therapy. *J Clin Nurs* 2007;16:2114–21.
7. Elad S, Luboshitz-Shon N, Cohen T, et al. A randomized controlled trial of visible-light therapy for the prevention of oral mucositis. *Oral Oncol* 2011;17:125–30.
8. Bayer S, Kazencioğlu HO, Acar AH, et al. Comparison of laser and ozone treatments on oral mucositis in an experimental model. *Lasers Med Sci* 2017;32:673–7.
9. Franco P, Martini S, Di Muzio J, et al. Prospective assessment of oral mucositis and its impact on quality of life and patient-reported outcomes during radiotherapy for head and neck cancer. *Med Oncol* 2017;34:81.
10. Brasil. Ministério da Saúde, 2009. Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse ao SUS – RENISUS Brasília: Ministério da Saúde <http://portal.saude.sa.gov.br/images/pdf/2014/mar/07/renisus.pdf>.
11. Joego MP, Madjarof C, Gois Ruiz AL, et al. Evaluation of wound healing properties of *Arabischaca chica* Verlot extract. *J Ethnopharmacol* 2008;118:361–6.
12. Joego MP. Atividade cicatrizante de microencapsulados de extrato bruto etanólico de *Arabischaca chica* (Humb. & Bonpl.) Verlot. São Paulo, Brazil: Universidade Estadual de Campinas, 2013.
13. Avo AA, Senties GF, Esquinatto MA, et al. *Arabischaca chica* extract improves gait recovery and changes collagen content during healing of the Achilles tendon. *Injury* 2013;44:884–92.
14. de Oliveira Sousa IM. Avaliação da estabilidade do extrato seco e formulações de bases semi sólidas, contendo *Arabischaca chica* Verlot, para uso em cicatrização. São Paulo, Brazil: Universidade Estadual de Campinas, 2013.
15. dos Santos VC, Longo TB, Garcia AL, et al. Evaluation of the mutagenicity and genotoxicity of *Arabischaca chica* Verlot (Eugeniaceae), an Amazon plant with medicinal properties. *J Toxicol Environ Health A* 2013;76:381–90.
16. Servat-Medina L. *Arabischaca chica* Verlot: Formulações de liberação sustentada para aplicação em úlceras de mucosa e pele. São Paulo, Brazil: Universidade Estadual de Campinas, 2014.
17. Szende A, Oppa M, Davlin N. EQ-5D Value sets: inventory, comparative review and user guide. Berlin, Germany: Springer, 2007.
18. Schneider CA, Rasband WS, Eliceiri KW. NIH Image to ImageJ: 25 years of image analysis. *Nat Methods* 2012;9:671–5.
19. Bjerdal JM, Bonsadoun RJ, Tunir J, et al. A systematic review with meta-analysis of the effect of low-level laser therapy (LLLT) in cancer therapy-induced oral mucositis. *Support Care Cancer* 2011;19:1069–77.

## Anexo 4: Questionário *European Quality of Life 5-Dimensions* (EQ-5D)

Estudo Clínico Código: ACF2

CAAE: 55933516.3.0000.5404



Nome:

Nº:

Etapa: ( ) Inicial (*baseline*) ( ) Final (conclusão)

Data:

<b>1. Mobilidade</b>	<b>1</b>
[ ] 1. Não tenho problemas em andar	
[ ] 2. Tenho alguns problemas em andar	
[ ] 3. Estou limitado a ficar na cama	
<b>2. Cuidados pessoais</b>	<b>2</b>
[ ] 1. Não tenho problemas com os meus cuidados pessoais	
[ ] 2. Tenho alguns problemas para me lavar ou me vestir	
[ ] 3. Sou incapaz de me lavar ou vestir sozinho	
<b>3. Atividades habituais</b> (ex. trabalho, estudos, atividades domésticas, atividades em família ou de lazer)	<b>3</b>
[ ] 1. Não tenho problemas em desempenhar as minhas atividades habituais	
[ ] 2. Tenho alguns problemas em desempenhar as minhas atividades habituais	
[ ] 3. Sou incapaz de desempenhar as minhas atividades habituais	
<b>4. Dor/Mal-estar</b>	<b>4</b>
[ ] 1. Não tenho dores ou mal-estar	
[ ] 2. Tenho dores ou mal-estar moderados	
[ ] 3. Tenho dores ou mal-estar extremos	
<b>5. Ansiedade/Depressão</b>	<b>5</b>
[ ] 1. Não estou ansioso(a) ou deprimido(a)	
[ ] 2. Estou moderadamente ansioso(a) ou deprimido(a)	
[ ] 3. Estou extremamente ansioso(a) ou deprimido(a)	

Para ajudar as pessoas a dizer quão bom ou mau o seu estado de saúde é, nós desenhamos uma escala (semelhante a um termômetro) na qual o melhor estado de saúde que possa imaginar é marcado por 100 e o pior estado de saúde que possa imaginar é marcado por 0.

• Gostaríamos que indicasse nesta escala quão bom ou mau é, na sua opinião, o seu estado de saúde **hoje**.

• Por favor, desenhe uma linha na escala e escreva "EU" ao lado da linha que indica seu estado de saúde.

